UNIVERSITE PAUL SABATIER, TOULOUSE

Année 1971 N° 67

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Yvonne Cécile GAUGIER
Née le 6 juin 1937
à Sainte-Maxime (Var)

Présentée et soutenue publiquement le 21 avril 1971

Contribution à l'étude de l'étiologie hormonale des varices de la grossesse : rôle probable de la relaxine

Président : M. le Professeur André PONTONNIER
Toulouse

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0070

UNIVERSITE PAUL SABATIER, TOULOUSE

Année 1971 N° 67

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Yvonne Cécile GAUGIER
Née le 6 juin 1937
à Sainte-Maxime (Var)

Présentée et soutenue publiquement le 21 avril 1971

Contribution à l'étude de l'étiologie hormonale des varices de la grossesse : rôle probable de la relaxine

Président : M. le Professeur André PONTONNIER
Toulouse

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Président de Thèse
M. le Professeur ANDRÉ PONTONNIER

Professeur de Chirurgie Obstétricale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Hommages de reconnaissance.

Compréhension - Disponibilité.

MEMBRES DU JURY

A M. le Professeur CLAUDE BOULARD

Professeur de Pathologie médicale
Médecin des Hôpitaux

En remerciement de sa bienveillance
Maître pédagogue et homme de sciences.

A M. le Professeur MAURICE MONROZIÈS

Professeur d'Accouchement et d'Obstétrique sociale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux
Reconnaissance d'avoir bien voulu faire partie du Jury
Gratitude sincère pour son amabilité.

A M. le Professeur GUY ESPAGNO

Professeur agrégé d'Obstétrique
En remerciement de son accueil
et de la qualité de son enseignement.

A M. le Docteur GEORGES PONTONNIER

Maître de Conférences, agrégé d'Urologie

Chirurgien des Hôpitaux

Reconnaissance de sa disponibilité

Sincère gratitude.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, route de Narbonne

31 - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES MEDICALES

Président de l'Université	M. LARENG
Premier vice-président	M. MATHIS
Directeur de l'Unité des Sciences médicales Toulouse-Purpan	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences médicales Toulouse-Rangueil	M. ENJALBERT
Doyens honoraires	MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER.
Professeurs honoraires	MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT.
	Mme DULUCQ.

Clinique médicale et cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique médicale sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	FICAT
Clinique chirurgicale A et Gynécologie	POULHES
Clinique chirurgicale B et du Cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire	MM. ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD Max.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale	MONROZIES

Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	FABRE Jacques
Anatomie appliquée	
Anesthésie et Réanimation	LARENG Louis
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	MM. AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Chimie biologique	VALDIGUIE Paul
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Hématologie	RUFFIE Jacques
Histologie	BIMES
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	
Cardiologie clinique et expérimentale	CALAZEL
Hygiène et médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE Jacques
Thérapeutique	DARNAUD

Professeurs à titre personnel

Histologie et Embryologie	MM. GUILHEM
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie	PLANEL
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique	MM. FABRE Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.
Biochimie médicale	MM. VALDIGUIE Pierre
Chirurgie générale	GEDEON
Chirurgie générale	SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electro-radiologie	PONS
Electro-radiologie	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
Ophtalmologie	DEODATI
Pédiatrie	DALOUS
Neuro-chirurgie	ESPAGNO Jacques
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Pédiatrie	REGNIER
Médecine générale	RIBET

Maîtres de conférences agrégés

Carcinologie	MM. ESTRTADE
Médecine générale et thérapeutique	BES
Médecine générale	ARLET Jacques
Dermatologie, Vénérologie	DUPRE
Thérapeutique	DENARD
Physiologie	GERAL J.-Pierre
Cardiologie	BOUNHOURE
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.

Radiologie	COMBES Pierre
Pneumo-phtisiologie	ALBAREDE J.L.
Pédiatrie génétique médicale	ROCHICCIOLI P.
Chirurgie générale	ESCAT Jean
Chirurgie générale	COSTAGLIOLA
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive	UTHEZA Guy
Urologie	PONTONNIER F.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP
Biophysique	GUIRAUD Robert
Physiologie	PAGES Bernard
Parasitologie	LARROUY
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	BIERME Robert
Anatomie et Organogénèse	JUSKIEWENSKI S.
Médecine interne	FEDOU Robert
Médecine générale	RASCOL
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Médecine interne	LE TALLEC
Neurologie et Psychiatrie	GAYRAL

Agrégés

Chirurgie générale	MM. GAUBERT
Ophtalmologie	BEC
Patho. Exp.	GLEIZES

Agrégés - Libres

Chirurgie générale	MM. SOUQUET
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE
Obstétrique	ESPAGNO G.

Maître de conférences associé

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

Secrétaire général de l'Université :

M. J.P. PRINEAU.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891.)

A la mémoire de ma sœur
JACQUELINE

Professeur à l'Université d'Arizona
tragiquement enlevée à l'affection des siens
après s'être courageusement offerte à « open heart surgery »

A mon père
Docteur LOUIS GAUGIER

Licencié ès Sciences
Ancien Externe de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
L'exemple pour ses enfants, dont les idées et les conseils
ont été la clef de voûte de cette thèse.

A ma mère
AGNÈS LARSEN GAUGIER

Professeur de Hayes State Teachers' College
Femme des Femmes
Mère des Mères
Silence rayonnant

A M. le Professeur
J.A. SICARD

Professeur à la Faculté de médecine de Paris
Ce maître de mon père qui a donné une nouvelle voie aux varices

A Speir

Pour son soutien dévoué.

Au Docteur Lionel Camilleri

ami cher, qui a vu naître en lui des qualités de traducteur,
si indispensables pour la terminaison de cette thèse.

A Bernadette

la jeune fille merveilleuse qu'il mérite

A Jean-Louis, Christiane et Robert

A Svetlana Ninkovic

A Isabelle Sonya

A son père

Remerciements particuliers à Madame Khoury,
directrice de la bibliothèque de la Faculté de Médecine de Tours
qui a toujours été si gracieuse et si disponible
pour amasser la bibliographie nécessaire.

The author wishes to express special thanks to Dr Robert L. Kroc, Ph. D, Director of the Physiology Dept. of the Warner-Lambert Research Institute, who so kindly and so promptly sent a complete bibliography concerning Relaxin.

INTRODUCTION

Nous avons nous-même observé, à plusieurs reprises, des femmes immédiatement averties qu'elles étaient enceintes par l'apparition de grosses varices des membres inférieurs... et, on sait que de telles varices disparaissent ou s'affaissent lorsque le fœtus meurt « in utéro », bien avant l'évacuation utérine... Il nous reste maintenant à expliquer comment la grossesse peut occasionner cet état de maladie variqueuse », (L. Gaugier, 1933) (73). Une génération plus tard, les cliniciens font les mêmes constatations et se posent les mêmes questions.

Que se passe-t-il au cours de la grossesse qui pourrait accuser une complicité entre cet ordre naturel des choses et l'exaltation variqueuse ? Dans son livre, paru en 1936, Marcel Metzger décrit, du point de vue chirurgical et avec une fidélité clinique précise, le phénomène de la grossesse... « L'hyperfonctionnement de l'organisme est intimement lié à l'augmentation du système circulatoire ; très vite, la masse sanguine augmente et s'enrichit d'eau. Les vaisseaux vont se dilater et probablement se multiplier ; quand, au début d'une laparotomie, la paroi saigne anormalement, on peut presque affirmer qu'il y a gravidité ; l'hémorragie, plus abondante, se fait en nappe et aussi par petites artérioles filiformes qu'on ne rencontre pas en dehors de la grossesse... Cette vascularisation exagérée est extrêmement précoce (dès les premiers jours) et semble tout à fait disproportionnée avec l'importance d'un œuf encore si petit... elle est généralisée à tout le système circulatoire, tout en portant plus spécialement sur les organes génitaux. Cette ectasie vasculaire est cliniquement manifeste au niveau des veines ; chacun sait que les varices de la grossesse sont surtout apparentes au niveau des membres inférieurs... leur apparition, dès les premiers temps de la grossesse, en est la preuve, certaines femmes savent qu'elles sont enceintes, avant même la suppression des règles, parce qu'elles voient leurs varices gonfler. Pour revenir à la laparotomie, au cours de la grossesse, on note l'abondance des vaisseaux, et un suintement aqueux dans le tissu cellulaire sous-cutané — les viscères sont brillants, tout est imbibé d'eau... cette surcharge d'eau donne des œdèmes pendant les premiers mois de la grossesse avec l'utérus gros, rond, mou, pâteux... La constipation est presque de règle, au point que certaines femmes prévoient le début d'une grossesse en s'apercevant que leur intestin devient particulièrement paresseux... La nature, qui protège la femme, a donc tendance à

immobiliser l'intestin... créant presque de l'obstruction... stase stercorale... les vomissements, peu graves mais si pénibles, se rattachent, en partie, à ce mauvais fonctionnement de l'intestin » (M. Metzger, 1936) (149).

Quant aux varices elles-mêmes, « elles sont constituées par une dilatation permanente des veines, résultant principalement d'une altération de leurs parois », (L. Gaugier, 1933) (73)..., « des insuffisances valvulaires, des lésions pariétales dégénératives et d'une circulation intravasculaire anormale » (G. Bassi, 1967) (14).

Tandis que l'étude des varices avait fait l'objet de nombreux travaux, les varices de la grossesse avaient été délaissées presque complètement. Se basant sur les observations de nos maîtres, séduit par le fait indésirable que cette affliction entrave une vie normale pour de nombreuses femmes, nous avons cherché l'avis des autres dans la littérature, et puis, avons fait une synthèse de tout cela. L'objet de notre thèse, plus particulièrement axé sur la pathogénie, est, par conséquent, d'exposer les théories étiologiques de ces varices. En suivant nos pas de raisonnement, chapitre par chapitre, nous pensons faire justice à quelques théories intéressantes (mais, chacune prise individuellement, ne pouvant expliquer la cause de toutes les varices) afin de conclure que, très vraisemblablement, la maladie des varices « essentielles » est causée par un déséquilibre biochimique des parois vasculaires, qui fait suite à un déséquilibre hormonal, surtout manifeste chez les personnes prédisposées, héréditairement, à une mauvaise qualité du tissu de soutien. La grossesse nous paraît être un facteur adjuvant important qui fait flancher l'équilibre physiologique veineux, déjà si précaire.

Du moment que la grossesse exhalte l'état variqueux préexistant ou le fait apparaître, notre attention était appelée particulièrement sur les effets hormonaux sur les parois vasculaires, car la grossesse est, en quelque sorte, une pathologie normale de l'endocrinologie féminine. La constatation que les plus grands changements se passant au cours de la grossesse est le ramollissement du corps et du col utérin, ainsi que du ligament interpubien, nous pensons que ceci est la localisation, sur des points particulièrement « cibles », d'un phénomène général. Ainsi, pour une cause, qui doit être logiquement rattachée à l'effet de la véhiculisation d'hormones accrues par la grossesse, le tissu de soutien des parois veineux doit se relâcher, tout comme les organes « cibles ». Puisque cette attitude n'est pas une idée originale : (J. Sicard et L. Gaugier en 1929 (188) en avaient fait mention, et H. Saglio l'évoque à ses élèves comme une probabilité évidente), mais une combinaison et un remodelage des anciennes théories, il serait plus utile de tirer profit de la littérature émise sur l'étiopathogénie. Ce sont les nouvelles acquisitions qui vont servir de ponts de liaison entre les anciennes théories.

Dans la vaste littérature publiée au sujet des varices, le procès de celles-ci s'axe autour de deux centres d'intérêt : l'hypotonie de la paroi veineuse et l'étiologie hormonale. La plupart des études demeurent dans le domaine des constatations cliniques ; hélas, personne ne semble avoir entrepris la tâche d'essayer d'expliquer **comment** les hormones peuvent

agir sur la biochimie de la paroi veineuse. La prétention d'essayer d'éclaircir cette énigme est notre intention, mais, en vue de la complexité et surtout, à cause des inter-relations de nombreux éléments, nous sommes obligé d'aller pas à pas, car cela est nécessaire à la compréhension de l'ensemble.

Etant donné que l'agent causal semble bien être les trois hormones féminines (l'œstrogène, la progestérone et la relaxine), il serait tentant de commencer par elles. Toutefois, il nous semble indispensable de commencer par la matière sur laquelle les hormones agissent, en allant jusqu'aux constituants biochimiques de la paroi veineuse pour, ensuite, décrire ces trois hormones et leur action fragilisante sur les constituants de la paroi veineuse. Par conséquent, nous allons adopter le plan suivant :

A) Aperçu historique.

B) Rappel anatomique et anatomo-pathologie.

C) Rappel physiologique.

D) Aspects physico-chimiques de la paroi veineuse.

E) Les hormones féminines et la paroi veineuse.

F) Conclusion.

APERÇU HISTORIQUE

Depuis que le singe s'est mis debout pour contempler son pouce extraordinaire, il est probable que, déjà, les veines de ses membres inférieurs gonflaient sous la pesanteur de ce nouveau prestige. Comme le remarque G. Bassi en 1967 (14), « C'est vraiment un tribut payé par l'homme à la conquête de son orthostatisme, en quelque sorte une rançon du bipédisme. » Au fur et à mesure que le cerveau de ce nouveau primate évoluait pour s'apprendre à mieux distraire ses mains, très peu de réflexion efficace a été faite pour aider les parois veineuses des membres inférieurs à évoluer avec leur nouvelle responsabilité. « Certaines lésions tibiales, d'origine apparemment variqueuse, trouvées sur les ossements humains de l'époque néolithique en témoigneraient. On parle de varices dans le papyrus de Ebers (environ 1550 av. J.C.) » (G. Bassi, 1967) (14).

Dans l'antiquité, les Grecs, qui étudiaient tout dans leur environnement n'ont pas négligé l'étude du système vasculaire, croyant que le cœur jetait le sang dans les veines... Hippocrate aurait cherché à rendre désuet l'ancien procédé d'extraire chirurgicalement les veines malades, en faveur de sa technique d'oblitération veineuse par injections obstruantes. Pendant quinze siècles, les idées sur les causes de l'affection variqueuse furent dominées par la théorie humorale de Galien, qui voyait les ectasies veineuses se remplir de sang épaissi, « stagnant dans les veines et capable pour autant d'en dilater les parois ». Il fallait attendre Fabrizio d'Acquapendente pour une description précise de la structure des valvules. Peu de temps après, Harvey (1628) suivra l'étude de Malpighi sur les capillaires en donnant les notions classiques de la circulation (G. Bassi, 1967) (14). En 1745, Herman Boerhaave, en publiant son « Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis », était le premier à attribuer la maladie des veines à une insuffisance du tissu de soutien (H. Van Der Molen, 1966) (153). Goltz, en 1884, a étudié la contractilité des veines et a compris les liens avec le système nerveux. L'étude de la pathologie des veines a progressé très lentement, à une vitesse très inférieure, de bien loin, à celle des autres branches de la médecine et, sans aucun doute, inadaptée à la fréquence et à l'importance des affections causées, (G. Bassi, 1967) (14).

Depuis l'intervention de la seringue de Pravaz, en 1850, on avait essayé, à plusieurs reprises, d'oblitérer les veines sans obtenir des résultats satis-

faisants : les infections, les phlébites et les septicémies en avaient fait abandonner l'usage. La découverte de l'aseptie avait, en fait, laissé le traitement des varices aux chirurgiens : Delbet, Mocquot, Algave etc., (J. Sicard et L. Gaugier, 1929) (188). La découverte du traitement des varices par le Professeur J.A. Sicard, alors qu'il était Chef du service neurologique de la XV^{e} région, durant la première guerre mondiale, a donné, dès 1920, un essor extraordinaire à l'étude des varices et à leur traitement par des injections sclérosantes. Toutefois, l'étude des varices de la grossesse trouvait peu d'intérêt, car la cause paraissait évidente : compression des troncs veineux ou obstruction de la circulation veineuse.

LE REVEIL A L'ETIOLOGIE.

Grâce à l'œil clinicien de plusieurs médecins du début de ce siècle : Louis Gaugier, qui a traité plus de 2 000 variqueux par an dans le service de M. le Professeur J. Sicard et Raymond Tournay, en France, Max Wolf, qui a traité les variqueux en Autriche avec le Professeur Nobl, John Dunbar, en Angleterre, etc., les observations ont induit des questions, puis des corrélations, puis des théories sur l'étiopathogénie des varices. Avec nos acquisitions récentes en chimie, pharmacologie et avec l'œil pénétrant du microscope électronique, nous avons pu prendre, pour mieux voir, les vieilles théories, un peu délaissées, par faute de preuve, mais nullement désuètes. Le travail dévoué et éclairé de R. Tournay le conduit à fonder la Société de Phlébologie en France.

L'EVEIL DE NOTRE INTERET.

Durant notre stage hospitalier dans les services d'obstétrique de M. le Professeur A. Pontonnier, à l'Hôpital de Saint Joseph-de-la-Grave, les cas si nombreux, et parfois invalidants, de veines variqueuses au cours de la grossesse, nous ont mené à ne pas nous contenter de raisonnements simplistes, ni à hausser les épaules, résigné de la fatalité de la femme. Pourquoi la femme ? Si les statistiques concernant les pourcentages d'occurrence des varices, ainsi que les niveaux veineux atteints, sont aussi nombreuses que les auteurs qui les émettent, tous sont d'accord pour affirmer que cette affliction atteint surtout la femme.

Puisque, donc, les varices surviennent surtout chez la femme, « pendant sa vie génitale où elles en marquent les étapes » et puisque, « c'est quelques années après la puberté que débute, chez les prédisposées, l'apparition des premiers cordons bleuâtres... ensuite, au moment de chacune des périodes menstruelles, on assiste à une légère poussée veineuse » (J. Sicard et L. Gaugier, 1929) (188), il est logique que celui qui se penche sur l'étiologie, oriente son attention sur la différence majeure entre l'homme et la femme. Cette différence se voit à travers les glandes à sécrétion interne et leurs sécrétions. La solution aurait été trop simple si on ne cherchait qu'une explication hormonale, car, le fait qu'il y a environ un homme variqueux pour trois femmes variqueuses vient compliquer cette explication (H. Van Der Molen, 1967) (154).

Tandis que Boerhaave, comme nous venons de le voir, puis Sicard et Gaugier, en 1929, ont vu l'importance de signaler qu'il y a une hypotonicité généralisée au cours de la maladie variqueuse ; A. McCausland, en 1961, (144) a constaté : « Il y a une tendance de distensibilité veineuse, qui augmente au fur et à mesure que la grossesse avance, arrivant à un maximum juste avant l'accouchement. A ce moment, la moyenne de la distensibilité est à peu près de 150 % au-dessus de la normale. Il y a une baisse abrupte le 4e jour après l'accouchement... ». « Quatre jours après l'accouchement, pratiquement tout l'acide mucopolysaccharidique (qui caractérise physiologiquement la relaxation du tissu de soutien lors de la grossesse) a disparu », (A. Van Den Hoof, 1962) (102). Ainsi, nous commençons à concevoir l'existence de corrélations entre la clinique et la chimie de l'organisme. McCausland reprend que la possibilité de pression veineuse chez la femme enceinte n'a rien à faire avec son hypotonicité veineuse, des membres inférieurs en particulier... « car cette conception n'explique pas la pression des veines dilatées dans la partie supérieure du corps ». Il continue, « Il nous paraissait à la plupart d'entre nous, travaillant à la clinique, qu'il y avait une distensibilité généralisée qui était due à un processus physiologique autre que l'interférence mécanique du flux sanguin » (144).

Il semble que la morbidité de l'hypotonicité des parois veineuses gagne assez facilement toutes les structures des parois. « Le processus pathologique peut partir indifféremment des parois veineuses, des appareils valvulaires ou des pressions intravasales. L'effet sera le même, car tout facteur capable d'altérer un de ces trois éléments déclenche un mécanisme pathogène à cercle clos, dans lequel chaque élément met en jeu les autres : l'effacement pariétal éloigne les lambeaux valvulaires, l'incontinence valvulaire trouble les pressions intravasales, ces dernières dilatent le vaisseau et endommagent d'autres valvules, et ainsi de suite » (G. Bassi, 1967) (14). Ultérieurement, lorsque nous allons situer la chimie des constituants du tissu conjonctif des parois et des valvules, nous allons voir que la défaillance de ce tissu de résistance est la même pour les valvules et pour la paroi de la veine.

« La première varice est la manifestaton clinique de la rupture de l'équilibre qui existe normalement entre structures veineuses et pressions intravasales » (G. Bassi, 1967) (14). Bien que, pour nous, le facteur majeur qui agit sur les parois pour bouleverser cet équilibre serait les hormones, dans le chapitre de rappel de la physiologie, nous allons parler de tous les agents de déséquilibre évoqués par les auteurs.

« Les varices des membres inférieurs sont une infirmité à étiopathogénie polynomique... elles peuvent être produites par des facteurs entièrement hétérogènes, n'ayant en commun que le résultat final » (G. Bassi, 1967) (14). Mais, « le rôle de la grossesse reste indéniable ; il y a trois à quatre fois plus de varices chez les multipares que chez les nullipares ou que chez les hommes » (G. Vinardi, 1970) (217).

RAPPEL ANATOMIQUE

« Que le système veineux contienne la plus grande partie du volume du sang circulant et fonctionne comme le réservoir du système circulatoire est une évidence depuis des années » (M. Webb-Peploe, 1968) (221). Comme nous le verrons plus loin, le contenant veineux est assez mal muni pour véhiculer son contenu, surtout en orthostatisme et encore plus dans l'orthostatisme prolongé. Le fait que les veines sont comparativement plus nombreuses que les artères (et encore moins nombreuses que les vaisseaux lymphatiques) nous aide à comprendre qu'au fur et à mesure que les parois des conduits s'amincissent, leur nombre croît, ce qui est une réponse anatomique à une exigence physiologique

« Par rapport aux veines des autres parties du corps, celles des membres inférieurs présentent de nombreux caractères particuliers... l'abondance et la robustesse des appareils valvulaires, le plus grand développement de la musculature pariétale et la distribution particulière des tissus collagène et élastique » (G. Bassi, 1967) (14).

I. — STRUCTURE DE LA PAROI VEINEUSE

A. Les veines de petit calibre

« Les plus petites veines sont formées par un tube endothélial auquel sont accolées quelques cellules musculaires » (G. Bassi, 1967) (14). L'endothélium des sujets normaux consiste en des cellules endothéliales aplaties qui s'épaississent là où se trouve le noyau, pour atteindre une mince ligne cytoplasmatique. « Les cellules endothéliales s'enchaînent les unes aux autres par des surfaces de contact souvent anfractueuses, de façon qu'elles forment de véritables engrenages... En contact avec la base de l'endothélium se trouve une mince couche présentant une discrète opacité électronique ; il s'agit de ce que l'on appelle la membrane basale du microscope électronique » (P. Arcangeli, 1965) (8). Cette mince couche fibrillaire est riche en mucopolysaccharides (M. Oliver, 1970) (161), point capital sur lequel nous reviendrons souvent. Nous nous permettons de remarquer qu'au niveau de l'utérus, la présence et la quantité de mucopolysaccharides

varient avec le cycle menstruel (R. Levier, 1966) (126) et dramatiquement, au cours de la grossesse (A. Van Den Hoof, 1962) (102). « Les œstrogènes stimulent leur production — effet qui est bloqué par la progestérone » (F. Zachariae, 1958) (226) et, comme nous le verrons ultérieurement, la relaxine potentialise l'effet des œstrogènes. « L'endothélium ne forme pas, comme on le croyait, une couche homogène où les cellules sont unies par un ciment ; ces cellules se juxtaposent et, le plus souvent, se chevauchent, assurant ainsi, un contact direct entre le sang circulant et les liquides tissulaires. Entre cette couche endothéliale et la membrane basale, on met en évidence des cellules dénommées « péricytes », qui interviendraient peut-être dans la libération de médiateurs chimiques » (M. Oliver, 1970) (161). La notion de « médiateurs chimiques », qui servent de ponts de liaison entre deux loci cellulaires, est une des modes d'expression des hormones au stade cellulaire dans leur migration (Sur ce point, nous y reviendrons dans la rubrique « La chimie et la paroi vasculaire » car il existe une relation entre le contenant et le contenu, tout comme il existe un rapport entre la morphologie du corps humain et son environnement.) La stase veineuse modifie considérablement la membrane basale, les cellules endothéliales et aussi, les connexions entre les cellules (P. Arcangeli, 1965) (8).

B. Les veines de moyen et de gros calibre

« Il faut certainement accorder une importance de premier plan à la structure des veines superficielles qui, riches en musculature, sont relativement pauvres en tissu fibreux et élastique » (G. Bassi, 1967) (14).

Dans les veines de moyen et de gros calibre, on distingue classiquement trois tuniques : une interne, une moyenne et une externe.

La *tunique interne,* ou « intima » est constituée par un revêtement endothélial qui repose sur une couche de tissu conjonctif riche en cellules et pauvre en fibres élastiques. « La surface endothéliale interne est constituée par une mosaïque de cellules en losange incomplètement aplaties, peut-être douées de propriétés contractiles et de pouvoir phagocytaire ; elle a, en outre, la propriété de constituer un dispositif physico-chimique « non-mouillable » hydrophobe... de temps en temps l'intima se replie pour former les valvules » (G. Bassi, 1967) (14).

« La *tunique moyenne* ou, « media » est constituée essentiellement par des cellules musculaires lisses et par des fibres élastiques dans une trame de tissu conjonctif » (G. Bassi, 1967) (14). Les fibres musculaires lisses sont disposées en trois couches : deux longitudinales, externe et interne, encadrant une couche circulaire. Entre ces trois couches se trouve une importante charpente conjonctive dense, renforcée de fibres élastiques, cloisonnant et entourant le tissu musculaire (M. Faure, 1966) (62). Les variations relatives sont conditionnées par le fonctionnement de la veine, et, surtout par les lois de la pesanteur. G. Bassi affirme ceci, constatant que la couche moyenne des veines situées au-dessus du cœur est du type fibreux, tandis que le type musculaire prédomine au niveau des veines au-dessous du

cœur et proportionnellement à la distance d'éloignement. Au fur et à mesure que la musculature longitudinale l'emporte sur la musculature circulaire, la valeur fonctionnelle du vaisseau diminue (G. Bassi, 1967) (14).

La *tunique externe* ou « adventice » est formée surtout par du tissu de soutien contenant les éléments élastiques, musculaires et nerveux, lymphatiques et vasa vasorum.

Il est à noter que, d'un individu à un autre, la morphologie de l'intima et de l'adventice est assez constante ; de notables différences se constatent dans la composition de la media (G. Bassi, 1967) (14).

La composition chimique de la paroi veineuse, en poids sec, est de 53 à 68 % de collagène et d'élastine. La « signification fonctionnelle des diverses composantes de la paroi veineuse a été, jusqu'à maintenant, peu étudiée ». La résistance de la paroi veineuse est la préoccupation surtout du tissu conjonctif qui limite l'action de la musculature, mais, à son tour, est remarquablement sensible à la chimie de son milieu environnant, et se fait commander par le métabolisme de la paroi vasculaire. « La pression hydrostatique est supportée surtout par la musculature circulaire, qui, en effet, est d'autant plus développée que cette pression est plus grande. » Aux membres inférieurs, ce sont les saphènes qui sont les plus dotées en musculature et, par conséquent, de pouvoir contractile (G. Bassi, 1967) (14).

C. Structure et situation des valvules

Les valvules sont des dispositifs destinés à favoriser la circulation de retour.

Les valvules des veines sont « pariétales » (situées sur le parcours d'une veine) ou « ostiales » (situées au-dessus de la confluence de deux troncs veineux). « La densité des valvules est, en outre, d'autant plus grande que la veine est plus distale », pour atteindre son maximum dans les perforantes, pied excepté (la veine-cave inférieure étant avalvulée) (G. Bassi, 1967) (14).

Quant à la structure des appareils valvulaires, elle est constituée par deux replis endothéliaux, qui peuvent contenir des éléments de la media. « Leur implantation se fait sur un anneau fibreux peu extensible, au-dessus de celui-ci la paroi veineuse est plus mince » (G. Bassi, 1967) (14).

Les valvules situées au-dessus du cœur sont plutôt des formations intimales ; les valvules au-dessous du cœur et surtout celles des membres inférieurs, contiennent des fibres musculaires longitudinales. Ces dernières ont donc des liens solides avec la tunique moyenne ce qui leur rend leur robustesse. Moro, en 1911 et Warwick, en 1931, ont démontré que leur robustesse est telle qu'il fallait une pression intravasculaire moyenne de 1 700 mm/Hg pour faire fléchir les valvules, et qu'en principe, une veine

profonde, injectée à forte pression, se rompt avant que les valvules ne cèdent (G. Bassi, 1967) (14).

D. L'innervation

« L'innervation des veines rappelle, de très près, celle des artères et en répète les nombreuses inconnues. » Les veines ont une innervation neuro-végétative centrale et intramurale qui n'est pas dépourvue de liaisons avec le système somatique. Ce système neuro-végétatif « dispose de trois groupes de mécanismes :

— un local ou périphérique, constitué par des réflexes en arc bref ou, tout au plus, en arc spinal ;

— un second qui passe par les structures spino-bulbo-encéphaliques ;

— et un troisième type qui entre en jeu seulement lorsque les deux mécanismes précédents se sont démontrés insuffisants et fait intervenir le cortex cérébral. »

Les filets nerveux gagnent les trois tuniques de la paroi veineuse (G. Bassi, 1967) (14).

E. La nutrition

Le vasa vasorum nourrit la paroi veineuse mais, comme nous le verrons ultérieurement, les agents chimiques, ainsi que les éléments figurés du sang, peuvent avoir un effet actif avec la chimie locale de la paroi veineuse. Magnus, en 1921, a émis cette hypothèse et pensait que « la capacité trophique réduite du sang des varices peut provoquer des lésions dégénératives des éléments nobles de la paroi » (G. Bassi, 1967) (14).

II. — LA TOPOGRAPHIE DES VEINES

« Le retour du sang veineux des membres inférieurs est assuré par deux réseaux de collecteurs, un superficiel et un profond. Ces deux réseaux sont amplement reliés entre eux par un système d'anastomoses dites perforantes » (G. Bassi, 1967) (14).

A. Les veines superficielles

Les veines superficielles recueillent le sang dans leurs parois, riches en tissu musculaire et pauvres en valvules, pour l'apporter vers le réseau profond. Le principal collecteur du pied l'*arc veineux dorsal* qui donne ensuite la veine saphène interne et la veine saphène externe. Les veines de la plante du pied, dont l'écrasement est si important au cours de la marche pour le flux veineux, donnent naissance à des veines tibiales postérieures (réseau profond) (G. Bassi, 1967) (14).

« La *saphène interne* ou grande saphène, qui est la plus longue veine du corps, naît comme continuation de la veine marginale interne du pied... elle passe environ à 12,5 mm au-devant de la malléole interne et continue son chemin le long du bord interne du tibia. A la cuisse, elle passe derrière le condyle interne du fémur, suit le bord antérieur du couturier, croise le moyen adducteur et arrive dans le triangle de Scarpa. Là, elle décrit un arc (la « crosse »)... et se jette dans la veine fémorale » (réseau profond). Sur le chemin que nous venons de décrire, elle reçoit des troncs affluents qui détiennent une place importante dans la pathologie variqueuse. Les affluents de la crosse se divisent en affluents supérieurs (se jettent dans le segment proximal de la crosse) : la sous-cutanée abdominale, la circonflexe iliaque superficielle et la honteuse externe superficielle, et en affluents inférieurs : la saphène antérieure et la saphène postérieure (G. Bassi, 1967) (14).

« La veine *saphène externe* ou petite saphène recueille le sang de la partie externe du pied, des tissus superficiels de la partie postéro-externe de la jambe et de la partie distale de la face postérieure de la cuisse. » En poursuivant son parcours ascendant, elle s'infléchit en avant aux alentours du pli cutané du genou et se termine dans la poplitée. Les variations anatomiques sont nombreuses (G. Bassi, 1967) (14).

Les anastomoses entre les deux saphènes sont nombreuses et variables. Comme le montre l'orientation des valvules, la circulation se fait de la saphène externe à la saphène interne. Les canaux lymphatiques suivent fidèlement les deux saphènes (G. Bassi, 1967) (14).

B. Les veines profondes

« Le système veineux profond draine les tissus sous-aponévrotiques et est situé dans la profondeur des muscles. Les contours sont irréguliers et leurs parois sont riches en collagène. Les veines *tibiales antérieures,* les veines *tibiales postérieures,* et veines péronières se confluent pour former la *veine poplitée* qui s'étend de l'anneau du solaire à l'anneau du troisième adducteur, où elle se continue directement par la *veine fémorale.* ». « Elle reçoit la veine saphène externe » et se continue par la veine fémorale qui, au niveau du triangle de Scarpa, s'appelle l'*iliaque externe* (Bassi G., 1967) (14).

C. Les perforantes

« Le nom de communicantes étant réservé aux anastomoses qui relient deux veines placées sur le même plan anatomique, la plupart des auteurs indiquent par le terme de perforantes, les anastomoses qui unissent le système veineux superficiel au système veineux profond « en perforant » l'aponévrose. » Dans la pathologie variqueuse, les plus utiles à connaître sont surtout les perforantes directes du tiers inférieur de la jambe ; « trois de ces perforantes, placées l'une au-dessous de l'autre... mettent en communication les veines tibiales postérieures avec l'affluent postérieur de la saphène interne (veine de Leonard) (G. Bassi, 1967) (14).

III. — ANATOMO-PATHOLOGIE VARIQUEUSE

Du point de vue *macroscopique :*

C'est l'atteinte de la région ostiale qui sonne le glas pour l'intégrité fonctionnelle et anatomique du système veineux. La dilatation veineuse en est un bon indice mais est certainement loin d'être pathognomique.

« L'altération variqueuse est particulièrement visible au niveau des veines superficielles des membres inférieurs. La saphène interne est la plus souvent atteinte par le processus variqueux. Elle apparaît sous forme d'un cordon saillant, flexueux, dilaté. Au niveau des ampoules variqueuses, où le courant sanguin est très ralenti, il n'est pas rare de rencontrer des coagulations calcifiées ; ce sont les phlébolites. Le tissu cellulaire qui entoure la veine est épaissi, lardacé » (L. Gaugier, 1933) (73). « Les veines distendues et tortueuses ne sont qu'une manifestation secondaire de l'insuffisance veineuse » (W. Fegan, 1966) (63). L'insuffisance veineuse commence donc, par une insuffisance ostiale qui s'étend distalement. La veine est flexueuse, de calibre inégal (augmenté, en général avec les zones franchement dilatées). Les valvules sont difficiles à distinguer — amincies ou avec un moignon atrophié — (M. Faure, 1966) (62).

Du point de vue *microscopique :*

La paroi veineuse est altérée : au début, elle s'épaissit par une multiplication de fibres musculaires lisses et une sclérose interfasciculaire de la tunique moyenne. Ultérieurement, la sclérose fait des progrès et finit par remplacer entièrement les fibres musculaires et élastiques ; c'est la phlébosclérose. La paroi de la veine malade s'amincit. Les valvules veineuses subissent une atrophie scléreuse et deviennent insuffisantes (L. Gaugier, 1933) (73).

Même en face d'une quantité diminuée de collagène et des éléments élastiques, « la seule caractéristique histologique des veines variqueuses est la *désorganisation de structure*... que les segments soient dilatés ou non ». Ceci n'exclurait pas la possibilité d'une anomalie des détails plus fins de la structure de ces veines, résultant de la fonction anormale de tissu collagène, élastique et musculaire (T. Zsoter, 1966) (234).

Les lésions dégénératives portent surtout sur la couche musculaire des fibres longitudinales. Petit à petit, les fibres musculaires sont étouffées par la prolifération fibreuse. Les fibres élastiques restent, mais se fragmentent en courtes fibres. Les valvules minces (faites d'une lame conjonctive fibreuse endothélialisée) voient leur endothélium étiré, mais respecté. « Il est certain que la moindre lésion de l'endothélium dans ces veines dilatées, à courant circulatoire très réduit, entraînerait une thrombose » (M. Faure, 1966) (62). Il est concevable que l'étirement des cellules endothéliales augmente la perméabilité et l'extravasion liquidienne du plasma sanguin, résultant dans un certain degré de stase, si couramment remarqué au cours de l'insuffisance veineuse.

Après stase veineuse, il y a des modifications de la membrane basale et des connections entre les cellules endothéliales. Ces facteurs mènent à une dépolymérisation de la substance fondamentale : « l'augmentation de l'imbibition hydrique par suite de la plus grande perméabilité capillaire, l'activation de la fibrinolyse, l'état d'hypoxie relative des différents constituants de la paroi du vaisseau, et les différentes substances vaso-actives d'origine tissulaire » (P. Arcangeli, 1965) (8).

Par les modifications anatomiques dont nous venons de faire de brefs rappels, la remarque de R. Tournay, « n'est pas variqueux qui veut », semble culpabiliser, d'une manière évidente mais intriquée, le dysfonctionnement physiologique et chimique de la paroi veineuse dans le déterminisme de la dysmorphologie variqueuse.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

« L'incidence de l'insuffisance veineuse est plus grande pendant la grossesse qu'à d'autres époques de la vie » ; heureusement que dans les premières grossesses, 80 % reviennent à la normale (W. Fegan, 1966) (63). « L'activité fortement accrue des formations variqueuses en période de grossesse, atteint sont point culminant dès le second ou le troisième mois de cet état » (G. Bauer, 1967) (16). Ce n'est que vers la fin, que le volume utérin parvient à comprimer la veine cave inférieure (uniquement quand la parturiante est en decubitus dorsal) ou les veines iliaques internes en position debout. L'intégrité du fonctionnement du système veineux est indispensable à la santé de la physiologie de l'appareil circulatoire. La moindre défaillance d'une partie de cet ensemble, tôt ou tard, d'une manière directe ou indirecte, compromet l'équilibre, déjà précaire, entre les éléments anatomiques de cet ensemble.

Les actions synergiques et antagonistes, favorables et contraires, exercées par de nombreux facteurs se combinent différemment entre elles, dans le processus fondamental, pour faire arriver le sang veineux au cœur dans la mesure et avec la continuité nécessaires. Au cours de la grossesse se passent trois changements de l'état veineux, et qui lui caractérisent :

— une hypotonicité généralisée des parois veineuses ;

— un ralentissement de la circulation ;

— et, accessoirement, une petite hausse de la pression sanguine.

Mais, avant de considérer les changements au cours de la grossesse, nous allons, tout d'abord, chercher à trouver quelques fils conducteurs dans la physiologie veineuse à l'état normal.

Comme l'a démontré G. Bassi, en 1967 (14) dans son ouvrage méticuleux, il existe un équilibre chancelant entre les « influences centrifuges » qui tendent à s'opposer au flux sanguin de retour :

— pesanteur (maximum dans l'orthostatisme) ;

— poussées abdominales (périodiques mais puissamment hypertensives) ;

— élasticité-dilatabilité-atonicité de la paroi veineuse ;

— longueur du parcours veineux (soutenu par l'incidence importante de varices et de phlébites post-opératoires chez les Suédois) ;

— bivalence des mécanismes hématopropulsifs (différence du fonctionnement du réseau veineux superficiel et profond)...

et les « influences centripètes », qui encouragent le retour veineux vers le cœur :

— aspiration (*vis à fonte*) par le cœur droit et par aspiration pleurale (qui est diminuée au cours de la grossesse) ;

— accélération par veinomotricité ;

— pulsations artérielles para-veineuses ;

— activité musculaire para-veineuse (diminuée par la régression de l'activité de la femme enceinte) ;

— pression par *vis à tergo* (résidu de la force propulsive du ventricule gauche, transmise aux veines par de petits vaisseaux périphériques. Puisque « la motilité capillaire est, à son tour, réglée, en grande partie, par les activités métaboliques tissulaires, il apparaît clairement que la régulation du courant veineux initial part de ces mêmes tissus irrigués », et présage la possibilité de nombreux cercles vicieux ;

— et, écrasement des veines plantaires (la poussée initiale du sang de retour du membre, vérifiée par l'inexistence de varices chez les Africaines en Afrique, mais leur présence lorsqu'elles adoptent la civilisation occidentale) (G. Bassi, 1967) (14), et selon le chirurgien J. Charrière, elles ne font que très rarement des thrombo-phlébites post-opératoires.

Ces forces engagées dans le retour du sang veineux du membre inférieur, réalisent un appareil propulsif (hémocinétique) qui n'a d'égal dans aucun autre secteur du corps (G. Bassi, 1967) (14). De ces facteurs hémodynamiques, à partir de la poussée initiale par l'écrasement plantaire, la vis à tergo et les anastomoses artério-veineuses jusqu'à l'attraction finale (vis à fronte), nous nous contenterons de ne citer que la plupart d'entre eux qui sont déjà compris, certifiables, et qui ne posent plus de problème, afin de concentrer notre attention sur les quelques facteurs qui ne sont pas encore dénoués de leur complexité. Notre orgueil est moins flatté par la prétention de détenir la lumière que par la synthèse d'une vaste littérature : en effet, de nombreux auteurs ont étudié les aspects de l'ensemble complexe qu'est l'étiopathogénie des varices.

Parmi les facteurs hémodynamiques cités ci-dessus, l'état hormonal de la femme risquerait d'agir sur les rubriques « élasticité-distensibilité-colapsabilité » et « veinomotricité », qui ont en commun d'être intimement liées à la paroi veineuse. En effet, la faible rigidité pariétale des veines offre peu de résistance aux pressions externes, alors que leur grande dilatabilité permet au sang de s'accumuler. La présence de valvules empêche le reflux en se fermant, si la sollicitation sanguine provient du haut, en s'ouvrant, si elle

provient de la périphérie. En decubitus dorsal, elles sont ouvertes (G. Bassi, 1967) (14). Les qualités d'extensibilité de la paroi sont discutées dans le chapitre suivant, car elles font corps avec les aspects physico-chimiques de la paroi veineuse.

I. — LA VASOMOTRICITE

Puisque le système veineux contient la plupart du volume du sang circulant, la variabilité de chaque dispositif qui s'occupe à ramener le sang vers le cœur, explique le nombre de ces dispositifs. La vasomotricité, cette « veilleuse » automatique, sert de baromètre ajusteur. Elle « s'exerce par des contractions et des relâchements de la musculature lisse pariétale (G. Bassi, 1967) (14), la stimulation du muscle lisse se faisant même à distance des terminaisons nerveuses par des messages monoaminés (M. Gerova, 1967) (75), et par les variations de la lumière vasculaire qui s'ensuivent... Un ensemble de facteurs de nature physique, chimique, endocrinienne et nerveuse tient la veinomotricité sous un contrôle constant et très actif » (G. Bassi, 1967) (14).

« Il existe un tonus de base indépendant du système nerveux végétatif puisqu'il persiste expérimentalement au niveau de lits vasculaires innervés » (J Baillet, 1969) (13). Les connaissances actuelles étant assez fragmentaires, il n'y a que les idées fondamentales qui se conçoivent facilement. En ce qui concerne la vasomotricité, il y a déjà un cercle vicieux qui apparaît au début de la responsabilité veineuse du courant sanguin et la terminaison artérielle : « ...la motilité capillaire est, à son tour, réglée, en grande partie, par les activités métaboliques tissulaires, il apparaît clairement que la régulation du courant veineux initial part de ces mêmes tissus irrigués » (G. Bassi, 1967) (14).

II. — LE TONUS

La tonicité veineuse semble être une des meilleures manières dont l'appareil vasculaire dispose pour combattre la dilatation de ses parois. Pourquoi les parois ont-elles tendance à se dilater chez les uns plus que chez les autres ? Il est peu vraisemblable qu'il y ait une tare morphologique de la musculature lisse des parois, car les histologistes notent justement une « phase de lutte », au début de la maladie variqueuse, par une hypertrophie des muscles lisses des parois veineuses. Il est plutôt probable qu'il y ait, chez les prédisposés, une trop grande extensibilité des tissus élastiques et collagènes qui entourent les muscles lisses et aussi un déséquilibre de l'activité nerveuse, par voie chimique, de ces trois types de tissu. Selon Apter, les muscles lisses des parois supportent les petites augmentations de pression et, quand la pression augmente beaucoup, le relai serait pris par l'élastine. « Le collagène se distingue de l'élastique, n'ayant pas de relaxation pendant la mise en tension » (J. Apter, 1967) (7).

Tous les auteurs consultés, sont de l'avis que les personnes atteintes de varicose ou de dilatation veineuse ont une hypotonicité veineuse. H. Van Der Molen (1967) (154) a démontré que cette hypotonicité vasculaire fait partie d'une hypotonicité généralisée : « il semble incontestable que la peau des variqueux est hyperextensible. Voilà donc une association pathologique du tissu conjonctif — et très probablement de la substance fondamentale — liée à deux types anthropologiques : d'une part, les obèses trapus Cuschingoïdes, d'autre part, les longilignes à laxité articulaire accentuée du type Marphan ». (Nous signalons, en passant, que les œstrogènes sont une cause hormonale d'hyperlaxité ligamentaire et tissulaire, mais nous y reviendrons dans le chapitre sur les hormones.) « Dans tous ces cas, il existe une dystrophie des fibres élasto-collagènes, avec une tendance à leur dissociation, rendue facile par une certaine abondance en acide mucopolysaccharide. » (Nous avons déjà remarqué que les coupes histologiques des parois veineuses variqueuses démontrent une fragmentation des fibres collagènes ainsi que des désinsertions des fibres musculaires lisses.)

Il y a de nombreux facteurs qui modifient le tonus de la paroi. Très brièvement, il y a : A. Les facteurs stimulants et B. Les facteurs dépressifs.

A. Les facteurs stimulants

— stimulations mécaniques : piqûres, percussions, etc. ;

— le froid ;

— augmentation de la pression veineuse (par exemple l'orthostatisme sollicite un réflexe de vasoconstriction) ;

— stimulations nerveuses sympathiques (G. Bassi, 1967) (14). Les fibres vasoconstrictrices sympathiques ont leur origine dans l'hypothalamus et le cortex, et s'accordent avec les récepteurs alpha dans la paroi vasculaire (G. Brownlee, 1966) (30). Les bêta récepteurs, qui sont adrénergiques sans être innervés, jouent un double rôle selon quel médiateur les sollicite ; en principe, ils provoquent une dilatation des petits vaisseaux et une constriction du système veineux (M. Webb-Peploe, 1968) (221) ;

— les stimulations chimiques à action périphérique ou centrale ;

— certains médicaments (les sympathico-mimétiques sont fondamentalement veino-constricteurs) (G. Bassi, 1967) (14).

B. Les facteurs dépressifs

— défauts métaboliques tissulaires et électrolytiques, fatigue ;

— chaleur ;

— certains médicaments (les sympathico-lytiques sont vasodilatateurs) ;

— stimulations cholinergiques (G. Bassi, 1967) (14). Les fibres vasodilatatrices du S.N. Sympathique sont cholinergiques. L'adrénaline circu-

lant, active parfois les récepteurs bêta du muscle lisse, donnant une vasodilatation (G. Brownlee, 1966) (30) ;

— stimulations endocriniennes ;

— CO_2 (G. Bassi, 1967) (14).

Puisque toutes les grossesses sont accompagnées d'une hypotonie veineuse généralisée, le tonus de la paroi, par conséquent, retient notre attention, comme un élément capital, mais, comme nous venons de le voir, il est aussi complexe que capital.

Certains auteurs fixent leur attention sur le muscle lisse des parois. Pour Alvarez, 1963, Caspo, 1959 et Wilken, 1963, le tonus veineux serait réduit par l'action des hormones féminines qui inactiveraient l'actomyosine au niveau des fibres musculaires (W. Hach, 1967) (88). « Le mécanisme de relaxation par le muscle lisse et sa contraction est compliqué. Beaucoup de facteurs physiologiques de base sont mêlés à une concurrence d'actomyosine, A.T.P. et ions qui font que les fibres musculaires réagissent » (A. McCausland, 1961) (144). Ci-dessus, la distinction a été faite entre le muscle lisse, répondant à des basses pressions et le collagène, supportant de fortes pressions. Venant compliquer la situation, les constatations de M. Helfman, en 1967 (95), nous apprennent que plus l'on soumet de tension à l'hélix de collagène (« l'hélix » est en quelque sorte le châssis de la molécule de collagène), plus rapidement la fibre est dénaturée et ensuite digérée par les enzymes protéolytiques. B. Steinetz, en 1967 (198), a remarqué qu'une augmentation d'hormones stéroïdes s'accompagne d'une augmentation de ces enzymes !

« Il y a en a beaucoup dans la littérature qui soutiennent le point de vue que les stéroïdes affectent le muscle lisse dans les vaisseaux sanguins » (A. McCausland, 1961) (144)... mais, depuis les dix dernières années, il y en a, aussi, beaucoup qui affirment que les stéroïdes affectent le collagène et le tissu conjonctif des vaisseaux sanguins, à tel point que nous le traiterons dans le chapitre suivant : c'est ce que nous envisagerons ensuite, car pour comprendre le mécanisme de la dilatation de la paroi vasculaire, il faut d'abord comprendre le mécanisme du tonus de cette paroi. Et, justement, c'est bien l'hypotonie vasculaire généralisée qui est une caractéristique de la grossesse : **Le pas entre l'hypotonie vasculaire et les varices de la grossesse nous semble petit, très petit !**

« Une augmentation légère du tonus de la musculature de la veine devrait suffir pour rapprocher la section veineuse ovale de la forme circulaire, ce qui contribue déjà à l'accélération du retour veineux » (P. Matis, 1968) (140). L. Delius, en 1961, a proposé que la sauvegarde des veines demande une adaptation mécanique par un tonus nécessaire. A travers une hypotonie veineuse, se développe une hypertrophie des parois vasculaires : « Le moment capital, dans l'apparition des varices et de leurs complications, est la difficulté de répondre à l'excitation fonctionnelle par une hypertrophie des parois » (A. Von Wiedmann, 1965) (223).

En remarquant que la distensibilité des veines non-pathologiques de l'avant-bras était beaucoup plus grande chez les variqueux que chez les

sujets de contrôle, T. Zsoter et R. Cronin, en 1966 (234), ont mesuré la distensibilité des fragments veineux prélevés sur des cadavres : les veines de ceux qui avaient été variqueux étaient presque le double de ceux non-variqueux (en circonférence). Ils ont ajouté que l'âge et le sexe ne semblaient pas intervenir dans les caractéristiques de distensibilité.

La déduction se fait par elle-même : là où il n'y a pas suffisamment de tonicité, la veine ou la portion veineuse se dilate et se dilatera d'une façon chronique si la vaso-motricité, engendrée en partie par le système nerveux sympathique, n'est pas suffisamment dominante pour compenser le défaut du tonus avant qu'une valvule soit définitivement lésée.

« D'après Benninghoff, en amont de l'anneau fibreux, qui sert de soutien aux valvules, il se trouve une raréfaction tout à fait normale de la structure collagène fibrillaire : les faisceaux de fibres collagènes sont moins nombreux et moins serrés. Donc, notre accusation se tourne vers la paroi. » Il y a une insuffisance des téguments autant que des parois. « Ces malades sont sujets à l'hyperextensibilité ce qui est une « capacité augmentée de déformation reversible... ». C'est l'apanage classique du « syndrome d'Ehlers Danlos. » L'auteur démontre histologiquement la similitude des vergetures, si fréquentes chez les variqueux, et des vergetures dues à l'application abusive de pommades corticoïdes. Sa description histologique avec « les fibres élastiques gonflées et effilochées » nous rappelle très étroitement une similitude avec la description d'anatomo-pathologie de la paroi variqueuse. Il avance, très clairement cette théorie, que le déficit du tissu de soutien pourrait bien être la conséquence d'une hypersécrétion surrénalienne (H. Van Der Molen, 1966) (153). D'après G. Vinardi 1970 (217), l'hypotonie de la paroi veineuse, tout comme il existe alors une hypotonie de toute la musculaire lisse, « est due au taux élevé d'hormones stéroïdes en circulation », mais nous y reviendrons sous la rubrique hormonale.

« Nous arrivons donc à la notion d'un génotype — dont la précision ne pourrait être que le fruit de vastes enquêtes — intéressant les tissus conjonctifs collagènes, aponévrotiques, et entraînant comme conséquence un certain nombre de facteurs pathologiques congénitaux, dont l'hypotonie veineuse ; celle-ci, selon les degrés de moindre résistance, sous l'influence de la péristase, serait engendrée par le cycle de la maladie variqueuse avec ses complications... il faut savoir à quel moment l'hypotonique veineux va être déclaré variqueux ! » (J. Hardillier, 1967) (91).

« Dans les varices de la grossesse,... le processus morbide débute par une perte de tonicité de la paroi veineuse : il s'agit donc, du moins au départ, d'un trouble purement fonctionnel... le déséquilibre hormonal n'est que le premier anneau de la chaîne pathogénique ; son point d'impact est la paroi veineuse ; les insuffisances valvulaires interviennent ensuite » (G. Bassi, 1967) (14).

En conclusion donc.

Pendant la grossesse, la réduction ou la perte du tonus musculaire de la paroi veineuse et de la base des valvules, est une cause probable d'incom-

pétence valvulaire secondaire, permettant ainsi une distension veineuse (L. Gaugier, 1933) (73) et (W. Fegan, 1966) (63). Cette condition est associée aux changements hormonaux de la grossesse, et, bien que le mécanisme ne soit pas connu, il est probablement en rapport avec une perte de tonus dans le muscle lisse des parois vasculaires. Les investigateurs ont remarqué que l'administration des œstrogènes, dans cet état, soulage la douleur, tandis que la progestérone l'augmente (W. Fegan, 1967) (64). Ceci soutient donc l'hypothèse de G. Magnus, en 1921, qu'il y a un rapport étroit entre le sang circulant et les constituants de la paroi vasculaire.

III. — LES FACTEURS DE LA « VARICOSE »

« On affirme souvent que l'affection variqueuse est une maladie de cause inconnue. A ceux qui acceptent le principe général de l'étiopathogénie multiple des phlébopathies, cette affirmation apparaît erronée dans sa formulation aussi bien que dans sa conclusion. Dans sa formulation, car aucune phlébopathie n'a une cause unique ; dans sa conclusion, car les causes des varices sont presque entièrement connues. Il est seulement difficile de préciser la place respective des différents facteurs dans les mécanismes pathogéniques » (G. Bassi, 1967) (14).

« Un premier groupe d'hypothèses postule une transmissibilité héréditaire d'une **méiopragie des parois veineuses** : il y a une faiblesse veineuse constitutionnelle, les veines n'ont pas la capacité de s'adapter aux pressions internes, c'est pour cela qu'elles deviennent variqueuses ; il reste cependant à établir quel est le tissu pariétal responsable de l'altération » (G. Bassi, 1967) (14).

« L'hypothèse la plus ancienne (sans doute l'auteur fait référence à celle de Boerhaave) met en cause le **tissu conjonctif.** On place les varices sur un plan étiopathogénique commun avec les hernies et les affaissements des voûtes plantaires, avec lesquels en réalité, elles coexistent souvent » (G. Bassi, 1967) (14). On constate « qu'il existe une pathologie provoquée ou aggravée dans certains cas, par l'élévation du tronc à la verticale : hernie, pieds plats, hémorroïdes et varices... chez des sujets, pensons-nous, présentant une tare du tissu conjonctif entraînant une rupture des fibres collagènes et élastiques les moins résistantes » (J. Hardillier, 1967) (91). L. Gaugier, en 1929 (72), en réfère à la notion de « débilité veineuse ». S. Stiller, en 1907, avait déjà parlé d'un type constitutionnel du variqueux à type déficitaire du tissu mésenchymateux — ayant des déformations du squelette, des hernies, hémorroïdes, etc. Un défaut embryologique du tissu mésenchymateux du système veineux était évoqué par M. Klippel et P. Trenaunay, en 1900, mais ceci concerne un mécanisme déficitaire congénital qui porte leurs noms, mais qui a très peu de points communs avec les varices essentielles de la grossesse (W. Hach, 1967) (88).

G. Delater, en 1932, dressa sa phalange critique sur le **léiomyocyte insuffisant** dans la tunique musculaire, « qui fait que les parois des veines se laissent distendre par les pressions internes qu'elles subissent ». Cette

hypothèse vient d'être remise en valeur par Publionisi et Ruberti, en 1960, qui confirment, par une étude sur la pression veineuse, la déficience de la tonicité pariétale des veines des sujets variqueux. Cette hypotonie pourrait être liée à la transmission héréditaire d'une personnalité endocrinienne spéciale (G. Bassi, 1967) (15).

P. Fluckinger, en 1963, suivi de A. Wiedmann, trouve que la responsabilité revient à **l'incapacité de la tunique musculaire** à répondre aux stimulations intravasculaires, de nature hypertensive, par une hypertrophie adéquate (G. Bassi, 1967) (14). Bassi cite H. Bensoussan, comme quoi les anciens avaient déjà pensé à l'hérédité d'une insuffisance du tissu élastique pariétal, mais, que plus récemment « on a émis l'hypothèse qu'elle pourrait dériver d'une carence aiguë de panthénol transmise de la mère au fœtus ».

« C'est au contraire, sur les valvules que se polarise une deuxième conception, qui domine, presque sans contestation, dans les pays anglo-saxons. Selon ces points de vue, la prédisposition aux varices consiste en une pauvreté, ou faiblesse, ou **inefficacité des appareils valvulaires,** transmise d'une génération à l'autre. On a incriminé les valvules des veines profondes (Verneuil, 1855, Moore, 1951, etc.), de même que les valvules des perforantes, des crosses saphéniennes et des collecteurs superficiels (Delbet, 1900, Warwick, 1931, etc.). Les aplasies et insuffisances valvulaires ont été amplement montrées par les documents phlébographiques, par les mesures de la pression veineuse et par des études anatomiques. G. Bauer, en 1960 et 1967, a tièdement soutenu cette hypothèse, sous réserve que cette affliction ne soit pas secondaire à un autre phénomène comme : « pour une raison quelconque la veine affectée devient distendue en permanence et sa lumière s'élargit, à un degré tel, que les bords de la valvule ne sont plus en état d'assurer un contact étroit, et, de ce fait, deviennent inefficaces » (G. Bauer, 1967) (16).

« On a invoqué un défaut valvulaire, principalement aux crosses. Mais des recherches récentes (Edwards, 1940, Cotton, 1960) ont révélé que les valvules des variqueux ne dégénèrent que secondairement et que, au début de la lésion, les valvules sont intactes. Leur insuffisance ne survient qu'après une phase préparatoire, qui se déroule au niveau de la paroi veineuse » (H. Van Der Molen, 1966) (153). Hodgkin et Cooper, en 1836, ont cru que c'était une aplasie des valvules (W. Hach, 1967) (88). L'incompétence valvulaire peut arriver dans les veines superficielles ou profondes... cette incompétence peut suivre la destruction d'une partie de la valvule par thrombophlébite ou dilatation vasculaire au delà du diamètre auquel la valvule peut fonctionner (W. Fegan, 1966) (63). « Cette dilatation des veines superficielles résulte généralement, en ce qui concerne tout au moins les varices essentielles, d'une insuffisance valvulaire de la crosse saphénienne... à partir de cette insuffisance valvulaire ostiale primitive, l'enchaînement des faits est simple et de compréhension facile : l'insuffisance ostiale entraîne la dilatation progressive de la saphère interne... » (P. Langeron, 1965, cité par G. Bassi, 1967) (14).

Comme nous venons de le voir, tous les auteurs ne se contentent pas de la grande simplicité évoquée par le précédent auteur... même sur un petit point d'un si grand problème !

« Une conception, soutenue surtout par Piulachs et Vidal-Barraquer, 1953, postule que l'hérédité variqueuse consiste en une **quantité anormale d'anastomoses artério-veineuses** (canal de Suquet), devenues perméables par un déséquilibre neuro-hormonal » (G. Bassi, 1967) (15).

« Rappelons enfin une hypothèse très récente : Askar, 1963, ayant observé que les **perforantes** sont normalement dirigées de bas en haut, pense que l'anomalie congénitale consiste en un parcours anormal vers le bas » (G. Bassi, 1967) (14).

Comme action pathogène, **l'obésité,** souvent remarquée comme accompagnatrice de l'état variqueux, n'est considérée que comme **facteur adjuvant** de prédisposition. Elle serait plutôt une expression de l'hypotonie sympathique qui est propre à l'obésité de la femme. R. Aloisio, en 1965 (2), constate : « Il est remarquable que l'obésité gynoïde de l'homme s'accompagne de varices, de type féminin le plus souvent. » G. Twombly, en 1967, a constaté la grande fréquence de légère obésité avec l'hyperfolliculinie (211).

Une théorie « à priori », qui a gouverné la pensée étiologique pendant des siècles, était que la **masse utérine,** en s'hypertrophiant, venait comprimer les veines iliaques. J. Sicard et L. Gaugier, en 1929, ont démontré l'impossibilité de cette éventualité, puisque les varices de la grossesse deviennent évidentes et douloureuses avant même l'absence de la prochaine menstruation et, puisque les varices d'une parturiente disparaissent au moment de la mort du « fœtus in utéro », avant l'évacuation du contenu utérin.

Du moment, qu'au niveau des ampoules de dilatation veineuse, la circulation se ralentissait et s'accompagnait d'une basse pression, les études de pression et d'hémodynamique abondaient, mais portaient peu de fruit par rapport au travail consacré. Comme G. Bassi, en 1967 (14), l'a démontré, la pression veineuse est presque identique aux membres inférieurs chez le sujet normal et, chez le sujet variqueux, en station debout. En position ambulatoire, la pression veineuse chez les variqueux serait un peu plus élevée... mais pas suffisamment pour pouvoir espérer bâtir l'espoir sur cette petite différence pour en trouver un raisonnement étiologique. L'idée, que la pression veineuse est identique chez un variqueux et chez un sujet normal, nous surprend à priori. Peut-être faudrait-il tenir compte du fait que les veines variqueuses se dilatent sous la pression de leur contenu et qu'elles ont pu, indirectement, stabiliser la pression par l'effet mécanique d'un diamètre de lumière double de celui des veines normales ?

E. Malan et A. Puglionisi, en 1965, ont décrit la **dilatation congénitale** des parties des veines. Selon ces auteurs, les malformations congénitales se rencontreraient souvent à proximité des shunts artério-veineux qui, normalement, devraient disparaître avant la naissance (G. Bauer, 1967) (16).

Les autres facteurs adjuvants sont les professions à **station debout,** les **professions sédentaires,** demandant la position assise pendant de trop longues périodes et les **gaines** trop compressives au niveau de la racine des cuisses.

Le **chauffage central par le sol** a connu un bref succès — les femmes, souvent non variqueuses auparavant, se plaignaient de douleurs dans les mollets, œdème des membres inférieurs, dilatation des veines du pied et de la jambe et apparition de varices (J. Marmasse, 1966) (137).

Actuellement, **l'origine hormonale** est généralement admise pour les varices de la grossesse. En ce qui concerne les autres modifications endocriniennes de la femme (règles, ménopause), il n'existe pas de preuves suffisantes pour affirmer qu'elles sont le primum movens de la phlébopathie : c'est pour cette raison que nous les rangeons dans les facteurs d'aggravation » (G. Bassi, 1967) (14).

J. Sicard et L. Gaugier, en 1929 (188), ont remarqué que, non seulement la plus grande fréquence de varices essentielles arrivait chez la femme, mais plus particulièrement au cours des étapes féminines de la vie : puberté, vie génitale et ménopause... et surtout par l'apparition brutale (ou l'accentuation brutale) des varices tout au début de la grossesse.

« Le mécanisme hormonal semble plus plausible », avance G. Vinardi, en 1970 (217), en attestant l'action des hormones stéroïdes sur les parois vasculaires, sans en préciser le mode d'action d'ailleurs.

Il nous semble vraisemblable que cette action prend lieu directement à travers l'endothélium de la paroi vasculaire, tout comme, d'ailleurs, la folliculine et la relaxine couplent leur effet sur l'endothélium des vaisseaux de l'endomètre. D'après G. Hall, en 1966 (89), le sang veineux périphérique serait lui-même doué de propriétés vaso-dilatatrices et que les poumons joueraient un rôle justement dans l'épuration de ces substances. Selon R. Stemmer, 1966 (199), le plus grand freineur de l'extravasion plasmatique, due à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, serait la pression tissulaire.

Comme nous l'avons déjà mentionné, H. Van Der Molen, en 1967 (154), s'attache à la probabilité étiologique hormonale et évoque la possibilité d'une **étiologie hypersurrénalienne.** Il est vrai que les surrénales émettent davantage de corticoïdes au cours de la grossesse mais nous pensons qu'il s'agit d'un **facteur adjuvant** car si l'on se réfère au tableau de A. McCausland (1961) (144), en dépit de l'augmentation des corticoïdes au cours de la grossesse, la « distensibilité veineuse » n'augmente pas en fonction de la hausse de ces stéroïdes mais plutôt en fonction de la hausse en parallèle des œstrogènes et de la progestérone..

Nombreux sont les auteurs, par exemple, J. Hardillier, en 1967 (91) et H. Saglio (dans la déclaration de ses statistiques, au cours de la réunion de la Société de Phlébologie de 1971) attestent que des femmes soumises à la « pilule » anti-conceptionnelle, souffraient de lourdeurs de jambes et de varicoses, même parmi celles qui, auparavant, n'avaient aucun problème veineux. Mais nous y reviendrons dans notre chapitre sur les hormones.

A. Csapo, 1959, a démontré que les œstrogènes augmentent le taux d'actomyosine dans les fibres musculaires lisses. « Leurs travaux se rejoignent

dans la conception que les stéroïdes affectent les muscles lisses » (A. McCausland, 1961) (144), J.A. Sicard et L. Gaugier (1929) (188), ont rattaché une similitude entre l'hypotonie vasculaire et la constipation, ainsi que les pyélo-néphrites, si fréquentes au cours de la grossesse — même au début. A. McCausland, en 1961 (144), a constaté le même phénomène : « On pourrait théoriser que le muscle lisse, dans d'autres organes comme la vésicule biliaire et le tractus génito-urinaire intestinal, pourraient être affectés, de la même manière, par les stéroïdes. Une augmentation de la distensibilité est remarquée pendant la grossesse »... la fraction protéique qui augmente pendant la grossesse, est la fraction bêta-globuline (à laquelle sont attachées les hormones stéroïdes).

« Au début de l'évolution variqueuse, l'épaississement régulier de la paroi provient d'une multiplication des fibres musculaires lisses et d'une sclérose interfasciculaire de la tunique moyenne de la veine... » (L. Gaugier, 1933) (73). « Or, la diathèse variqueuse nous a paru nettement être causée par une déficience de certaines glandes à sécrétion interne, particulièrement chargées de déverser dans le torrent de la circulation une hormone active sur la paroi veineuse » (J. Sicard et L. Gaugier, 1929) (188).

Mais Piulachs et coll. (1952) ajoutent une originalité aux conceptions traditionnelles, prétendant que le facteur endocrinien agit d'abord, non sur « les parois veineuses, mais sur les anastomoses artério-veineuses, dont il provoquerait la dilatation massive. L'afflux du sang artériel dans les veines produirait, à son tour, la dilatation des parois veineuses, avec insuffisances valvulaires relatives » (G. Bassi, 1967) (14).

« La pathogénie de la dystonie pariétale d'origine endocrinienne — qu'elle soit veineuse ou anastomotique — explique bien la fréquente réversibilité des varices de la grossesse ; pour les veines, la grossesse n'est qu'un trouble transitoire. Elle explique aussi une donnée d'observation courante, à savoir que les phlébectasies gravidiques s'accompagnent d'un état de veino-dilatation généralisée, avec hypervascularisation des organes génitaux internes et hypertrophie considérable des réseaux veineux sous-cutanés de l'abdomen et du sein » (G. Bassi, 1967) (14).

« Mais le point capital, qui serait de savoir quelles sont les hormones « protagonistes » du trouble, demeure obscur. Généralement, on pense à un déséquilibre œstrogéno-lutéinique, avec une augmentation absolue ou relative de la progestérone : l'hypersécréton de l'hormone lutéinique neutraliserait l'hormone hypophysaire excito-motrice ou bien entraînerait une parasympathicotonie, suivie de vasodilatation de type acétylcholinique (Macciotta, 1959) (nous en reparlerons avec notre discussion sur la folliculine). Une intervention du système neuro-végétatif, en rapport avec la nouvelle situation endocrinienne, paraît, en tout cas, probable. D'autres hormones ont été mises aussi en cause, par exemple les œstrogènes. Mais on reste dans le domaine des hypothèses » (G. Bassi, 1967) (14).

ASPECTS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA PAROI VEINEUSE

Comme les zoologistes et les ethnologues ont compris que ce n'est pas par le comportement d'un animal en captivité ou d'un individu enlevé de sa tribu que l'on pouvait conclure les lignes de conduite de l'espèce dans son habitat naturel, nous allons, comme eux, partir en excursion afin de vivre un peu en intimité avec chaque population cellulaire de la paroi veineuse. Nous voudrions comprendre comment et pourquoi la paroi veineuse perd sa tonicité et se distend, malgré l'effort de ses constituants pour essayer de résister, jusqu'à devenir un mur flasque, prêt à céder à la force dominante, qu'elle vienne de l'intérieur ou de l'extérieur.

Après nous être un peu familiarisés avec les éléments constitutifs veineux, nous serons en mesure de voir comment le fait d'être femme et par surcroît, parturiente peut tant compromettre cet équilibre précaire entre contenu et contenant.

I. — LA MUSCULATURE LISSE DE LA VEINE

A. Propriétés physiques

« Les fibres musculaires lisses, présentes d'une façon constante dans la tunique moyenne des vaisseaux, sont les agents histologiques de la vaso-motricité. » (Le terme de vaso-motricité désigne la propriété qu'ont les vaisseaux de faire varier leur calibre par le jeu d'éléments musculaires contenus dans leur paroi) (J. Lapasset, 1969) (121). Ce « jeu » est actif lorsque stimulé par des agents chimiques et passif sous l'effet de l'étirement, ne serait-ce qu'en se soumettant à la loi de Newton qui veut que pour chaque action il y ait une égale et opposée réaction. B. Zweifach, en 1968, a donné aux muscles lisses le privilège de « sélectivement régler leur motricité » (235).

Les cellules musculaires lisses ont pour origine, les myoblastes et les fibroblastes, qui tombent sous la rubrique des cellules réticulaires de la substance fondamentale et si brillamment démontrées par Maximow et Bloom (A. Branwood, 1963) (27).

Quoique pour D. Fishlock (1966), les cellules des muscles lisses varient d'un organe à un autre (H. Kosterlitz, 1968), le mécanisme d'action des muscles lisses est le même pour tous les muscles lisses du corps (J. Apter, 1967) (7). J. Baillet en 1969 a décrit deux catégories fonctionnelles de muscles lisses : les fibres unitaires, comme les fibres utérines ou intestinales, et les fibres multi-unitaires : la pression « ...qui distend les fibres unitaires de la paroi, lesquelles répondent à cette distension par une contraction » (13). Mais le muscle lisse ne réagit que contre des pressions basses et serait suppléé, à de plus fortes pressions, par le tissu élastique, puis par le collagène (J. Apter, 1967) (7).

a. **Brièvement, l'anatomie des muscles lisses des parois des veines.**

Anatomiquement, les veines des membres inférieurs, contrairement aux membres supérieurs, sont dotées de plusieurs couches fibro-musculaires et de valvules. Les muscles lisses se trouvent diposés en trois couches de la média des parois vasculaires : deux couches longitudinales externe et interne encadrant une couche circulaire. Entre ces couches se trouve une charpente conjonctive dense (M. Faure, 1966) (62), mais nous y reviendrons. Le média reçoit les terminaisons des fibres nerveuses végétatives qui ont cheminé dans l'adventice. L'innervation est variable selon le territoire (J. Lapasset, 1969) (121).

Au fur et à mesure que les artérioles s'éloignent du cœur, les muscles lisses sont présents d'une manière discontinue, parfois elles montrent une activité spontanée « ...sur le côté veineux de la microcirculation, les parois les plus distales sont des cylindres non musculaires qui ont un diamètre deux fois plus large que les capillaires ; deux à trois cylindres se joignent pour former une paroi musclée » (B. Zweifach, 1968) (235).

J. Ayer (1963) (12) a mentionné que les myocytes de l'intima ne sont jamais attachés au tissu élastique, mais en sont séparés par 200 Å de substance de ciment et les « desmosomes ».

b. **La physiologie des muscles lisses des parois veineuses.**

Le principal rôle physiologique est, bien entendu, le maintien d'un tonus de la paroi, avec le concours des éléments élastiques qui lui sont intimement liés ; d'autre part, il consiste à offrir la meilleure entente possible entre résistance et élasticité, afin d'aider le sang dans son pélerinage, sans qu'il perde le peu de pression qui lui reste après son passage dans les capillaires.

Le tonus vasculaire dans les parois veineuses, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, est, en partie, une caractéristique propre à chaque cellule musculaire : en l'absence d'innervation le segment veineux est le siège d'ondes constrictives. « Ce tonus musculaire implique un état de contraction qui est soutenu partiellement par des facteurs intrinsèques et qui peuvent être augmentés ou diminués par des facteurs extrinsèques. Le tonus des gros vaisseaux est dû, pour la plupart, à des stimulations nerveuses » (B. Zweifach, 1968) (235). Le fait que, histologiquement, certains groupes

de myocytes ne sont pas innervés, démontre que le S.N. végétatif agit électriquement par voie générale et par voie chimique, localement. Entre les cellules musculaires, la communication se fait par voie de points intercellulaires.

D'une manière générale, le système nerveux sympathique s'exprime par ses deux médiateurs chimiques, adrénaline et noradrénaline, mais parfois, en plus, par des voies cholinergiques qui libèrent de l'acétylcholine. Ils agissent sur des récepteurs intramuraux. Ces récepteurs adrénergiques se nomment « alpha » et « bêta ». Une stimulation du récepteur alpha est provoquée, surtout, par l'adrénaline, et aussi par la vasopressine et la sérotonine et entraîne une contraction de la paroi. Une stimulation du récepteur « bêta », par exemple par de la nor-adrénaline, peut conduire soit à une contraction, soit à une dilatation. F. Sicutefi, en 1966, a signalé que la nor-adrénaline, au niveau des veines, est dominante sur l'adrénaline (190).

Le S.N. para-sympathique s'exprime par l'intermédiaire de l'acétylcholine (stimulée par voie nerveuse ou chimique, mécanisme mis en marche par l'histamine et la bradykinine, par exemple). L'acétylcholine provoque une dilatation. Ainsi, voyons-nous que le sérum sanguin emporte avec lui les déterminants de son propre flux et que les facteurs jumoraux peuvent jouer un rôle important dans le tonus vasculaire non neurogène. C'est pour cette raison que nous nous permettons d'étiqueter des individus comme étant des « sympathicotoniques » ou des « parasympathicotoniques ».

Au niveau des vaisseaux lymphatiques (qui ont la même physiologie que les parois des veines), S. Godart, en 1969 (78), a noté que les contractions des myocytes résultaient de la séparation des cellules endothéliales des parois. Anoxie et variations de pression dans le tissu conjonctif, par accumulation de liquide interstitiel, ont pour effet d'écarter aussi les cellules endothéliales, augmentant ainsi la perméabilité vasculaire et ouvrant les portes aux éléments chimiques véhiculés par le sang qui vont s'insérer dans les espaces intercellulaires des cellules endothéliales.

c. **Liaisons électromécaniques du muscle lisse.**

En 1958, Evans a démontré que des drogues pouvaient faire contracter le muscle lisse dépolarisé ; il est « peu probable que le potentiel d'action cause, à lui seul, la réaction d'excitation-contraction au niveau des muscles lisses (A. Somlyo, 1968) (192). Comme nous venons de le voir, le muscle lisse, non stimulé, se comporte, ou bien par une absence de potentiels d'action, ou bien par des contractions rythmiques spontanées. Ce dernier état est un exemple de potentiels d'action spontanés associés à des potentiels du « type générateur », plus lents et durant les contractions phasiques (A. Somlyo, 1968) (192). « Le potentiel d'action, en lui seul, se comporte comme celui des autres tissus, venant par dépolarisation (enregistré sous forme de « spikes ») où le courant passe en dehors sur la surface de la membrane. Cette dépolarisation est conduite par un circuit local. Puisque les cellules sont très courtes, on peut supposer qu'il y a peu de résistance entre les cellules... les cellules sont probablement interconnectées électriquement » (T. Tomita, 1967) (208).

Le muscle lisse des parois vasculaires se distingue par le fait qu'il y a une « inégalité marquée de la réponse contractile maximale à des stimulations chimiques différentes sur la même paroi vasculaire » (A. Somlyo, 1968) (192), et ceci est certainement entretenu par le fait que les constituants sanguins qui entrent dans le « turn-over » métabolique des muscles, changent suffisamment afin de dominer transitoirement une situation.

« Il y a un type de muscle lisse vasculaire qui se contracte par dépolarisation graduée, sans potentiels d'action et sans activité électrique spontanée », mais stimulé par des agents chimiques (A. Somlyo, 1966 (191). Il y a un rapport entre le stimulus électrique et la tension développée dans le muscle lisse vasculaire. Il est probable que la contraction du muscle longitudinal se fait par une excitation à basse fréquence des nerfs moteurs (I. Kosterlitz, 1968) (115).

Mais, chose capitale, *les phénomènes électriques ne sont que secondaires aux effets sur les mouvements des ions et non la cause de ceux-ci* (C. Carron, 1967) (33).

d. **Tonus et équilibre ionique.**

La réponse électrique de la cellule dépend :

— du potentiel de la membrane au repos ;

— de l'équilibre de potentiels pour des types ioniques, variés ;

— des changements en conductances ioniques relatifs, donnés par un stimulus donné (A. Somlyo, 1968) (192).

La contraction ne présente pas trop d'énigmes ; C. Carron, en 1967, cherchait « un facteur de relâchement » (33). Il a fixé son attention sur le calcium. Vu la quantité de littérature écrite sur les inter-relations des ions au niveau de la membrane musculaire, nous nous contenterons ici, de ne parler que des effets ioniques qui ont un rapport avec une action hormonale probable.

1. **LE CALCIUM :**

— « l'existence d'un certain influx de calcium à l'intérieur des cellules est responsable du maintien d'un certain tonus de l'organe » ;

— « l'histamine » (qui est le médiateur chimique de la folliculine) « diminue l'affinité de la membrane pour le calcium, par compétition, ou bien elle accélère les mouvements d'une molécule transporteuse de calcium (cette dernière hypothèse semble peu satisfaisante) », — l'histamine libérerait le calcium ;

— c'est la mobilisation de calcium vers l'intérieur de la cellule qui déclenche sa contraction, l'histamine la chasse ;

— le calcium diminue la perméabilité de la membrane ;

— « le calcium augmenterait la tension exercée par les fibres utérines ; la décontraction de l'organe est provoquée par la fixation de calcium » ;

— le calcium est essentiel à la contraction (C. Carron, 1967) (33) ;

— le calcium augmente la résistance vasculaire... « par conséquent ces cations pourraient avoir un rôle déterminant dans le flux sanguin » (C. Chou, 1968) (36) ;

— le calcium se comporte comme un sympathicomimétique ;

— il serait un antagoniste de K^+ ;

— les œstrogènes sont hypercalciémients (H. Schmitt, 1957) (184), ne serait-ce que par leur libération tissulaire afin d'aider leur fixation osseuse ;

— il y a contraction lorsque le Ca^{++}, lié à a membrane cellulaire, est rendu libre dans le cytoplasme (A. Somlyo, 1968) (192) ;

— les œstrogènes augmentent le rapport Mg^{++}/Ca^{++} (S. Roberts, 1953) (179).

2. **LE POTASSIUM :**

— il y a contraction quand le K^+ cellulaire quitte en partie la cellule, permettant au sodium d'y entrer (A. Somlyo, 1968) (192) ;

— « il est bien connu que l'addition de K^+ à un liquide physiologique provoque une contraction du muscle lisse. Cet élément doit agir comme l'histamine » (et n'oublions pas que l'histamine est le médiateur chimique des œstrogènes) ... « en provoquant une libération du Ca^{++} de la membrane dont l'affinité pour cet élément diminue » ;

— il n'est pas possible de maintenir un influx soutenu en présence de K^+ ; K^+ diminue l'affinité de la membrane pour Ca^{++}, ainsi que son stock en Ca^{++}, ce qui explique « la plus grande vitesse d'inhibition de la contraction » (C. Carron, 1967) (33) ;

— les œstrogènes sont hypokaliémiants ;

— les cellules pauvres en K^+ et riches en Na^+ répondent faiblement aux agents vasoactifs ;

— K^+ augmente la résistance vasculaire, puis, dans un deuxième temps, l'abaisse (C. Chou, 1968) (36) ;

— P. Vesin, en 1969 (214), attribue à une hypokaliémie, une atonie et une dilatation du muscle lisse intestinal, ainsi qu'une élévation « des liquides extracellulaires et du Na^+ échangeable » (nous pensons à la constipation du début de la grossesse ainsi qu'à l'œdème cyclique prémenstruel) ;

— en 1964, D. Bohr insiste sur le fait que des fragments artériels perdent très vite le K^+ et que ce serait la cause du manque de tonus (W. Kinsley, 1968) (111) ;

— une solution de K^+ fait contracter l'uretère du cobaye (H. Kontos, 1968) (114) ;

— l'anoxie fait sortir le potassium de la cellule (J. Latarjet, 1970) (123) ; on voit ici la possibilité d'un cercle vicieux à s'installer car, une fois que l'hypotonie a ralenti la circulation veineuse, la stase et ensuite l'anoxie relative entretiennent cette hypotonie et l'aggravent ;

— il y aurait une diminution du K^+ du muscle lisse par l'acétylcholine médiateur chimique des fibres cholinergiques des deux types du système nerveux (la folliculine est cholinergique) qui préférerait accumuler le sodium (T. Godfraind, 1967) (79) ;

— au niveau des fibres musculaires vasculaires, le K^+ *dilate à faibles doses* et contracte à fortes doses (H. Schmitt, 1957) (184) ;

— une diminution de K^+ provoque une diminution de la synthèse des protéines (A. Gajdos, 1968) (70) ;

— K^+ est inotrope — (J. Logic, 1968) (129) ;

— au cours de la grossesse, la kaliémie est abaissée.

3. **LE SODIUM :**

— La plupart des auteurs sont de l'avis que le sodium ne joue pas de rôle actif dans le tonus musculaire lisse.

4. **LE MAGNESIUM :**

— les œstrogènes diminuent la magnésiémie (B. Dupont, 1969) (54) ;

— il inhibe la libération d'acétylcholine des terminaisons des nerfs moteurs ;

— il abaisse la pression artérielle ;

— est un anti-spasmodique (H. Schmitt, 1957) (184) ;

— il augmente la stabilité plaquettaire (B. Dupont, 1969) (54), on voit ici un intérêt dans la formation des thrombi ;

— les œstrogènes augmentent le rapport Mg^{++}/Ca^{++}, ce qui provoque une augmentation de l'ATP-ase (C. Chou, 1968) (36), qui, nous le verrons plus loin, témoigne du compte d'énergie au cours de l'augmentation de la perméabilité cellulaire.

Nous venons de voir l'influence et l'interaction qui existe entre quelques ions et le médiateur cholinergique, l'acétylcholine. Il nous semble indispensable de clairement définir quelques rapports de ce produit.

5. **L'ACETYLCHOLINE :**

— l'acétylcholine est une base forte qui est, à la fois, parasympathicomimétique et nicotinique ;

— c'est un excitant du système nerveux central, tout en étant un médiateur chimique ;

— elle est employée dans le traitement des spasmes artériels et l'hypertension artérielle (H. Schmitt, 1957) (184) ;

— elle diminue le tonus des fibres des muscles lisses provoquant une vaso-dilatation (G. Ferrey, 1969) (67) ;

— de hautes quantités d'acétylcholine chassent le K^+ de la cellule du muscle lisse intestinal (A. Burgen, 1968) (31) ;

— les œstrogènes sont des hormones cholinergiques (S. Reynolds, 1949) (175) ;

— les changements de la perméabilité des membranes sont connus pour exiger beaucoup d'adénosine-tri-phosphate, grâce à l'énergie fournie par les liaisons disponibles du phosphate. « Ainsi, la synthèse d'acétylcholine est connue pour demander de l'ATP » ;

— « la fonction ATP-ase (il n'y a pas de canons sans présence ennemie) de l'acétylcholine semble être accentuée par le Ca^{++} et inhibée par le Mg^{++} ». Les œstrogènes augmentent l'ATP-ase (S. Roberts, 1953) (179) ;

— seul, l'ATP serait vaso-constricteur (A. Gajdos, 1968) (70) ;

— l'acétylcholine est inotrope et chronotrope négative (J. Lévy, 1967) (127) ;

— elle a un effet anti-diurétique (nous pensons au syndrome de l'œdème cyclique idiopathique si bien décrit par G. Lagrue, 1969 (119) ;

— chez les « sympathicotoniques », la libération d'acétylcholine est inhibée par l'adrénaline et la noradrénaline (A. Gajdos, 1968) (70) ;

— indirectement, donc, par l'intermédiaire de l'ATP-ase, elle provoque une relaxation de la membrane par hyperpolarisation (E. Sutherland, 1960) (201).

B. La biochimie des muscles lisses

Les « demandes d'énergie par le muscle lisse vasculaire sont plus grandes pendant le développement de la tension que pendant son maintien » (J. Coc, 1966).

Les éléments musculaires sont exposés au milieu chimique par l'intermédiaire de la substance fondamentale et se trouvent drapés dans une charpente de tissu conjonctif (fibres collagènes). Le flux tissulaire sanguin est réglé par le jeu des influences vaso-dilatatrices et constrictives. L'histamine est une substance vaso-dilatatrice. Elle est présente dans les mastocytes sanguins et tissulaires et « il a été suggéré qu'une forme endogène d'histamine se trouve dans le tissu endothélial et les cellules du muscle lisse elles-mêmes » par I. Page (1954) (164). R. Schayer, en 1962 (183), a proposé que les cellules de muscles lisses « ont un système intrinsèque de relâchement d'histamine par l'activation de l'enzyme, histidine décarboxylase ». Ceci est, bien entendu, soutenu par le fait que Altura, en 1967, a noté que des agents anti-histaminiques produisent une vaso-constriction (B. Zweifach,

1968) (235). L'histamine est un vaso-dilatateur local (B. Altura, 1965) (4). Ce produit retient notre attention car, comme nous le verrons ultérieurement, c'est le médiateur chimique de la folliculine.

Ainsi, nous voyons que l'intérêt du tonus de la paroi se centre sur « les facteurs chimiques liés aux protéines contractiles du muscle lisse » (B. Zweifach, 1968) (235). Les auteurs, qui ont attesté que les hormones féminines inactivent l'actomyosine au niveau de la fibre musculaire et réduisent ainsi le tonus vasculaire, sont discutés dans l'article de W. Hach (1967) (88).

« Beaucoup de facteurs physiologiques de base sont mêlés à l'action concurrente d'actomyosine, d'ATP et d'ions qui incitent les fibres musculaires à réagir ». A. Caspo, en 1959, a démontré que la folliculine augmente l'actomyosine dans les fibres musculaires lisses. Leurs travaux se rejoignent avec les travaux de S. Reynolds qui, en 1940, a démontré que les stéroïdes affectent les muscles lisses. On pourrait avancer que les muscles lisses dans d'autres organes, comme la vésicule biliaire, le tractus génito-urinaire et intestinal, pourraient être affectés de la même manière par les stéroïdes. Une augmentation de distensibilité est remarquée pendant la grossesse (A. McCausland, 1961) (144). Il est intéressant de noter qu'un cas de varices et de dilatation duodénale (D2) a été rapporté par J. Marquand, en 1967 (142), ainsi qu'une dilatation de varices spinales par R. Oliver, en 1966 (162), pendant la grossesse. Bien entendu, le cas de Marquand était chez une femme ! Beaucoup d'auteurs sont d'accord sur l'avis général qui veut que les hormones de la grossesse aient un effet relaxant sur la musculature lisse veineuse, mais, personne n'a relevé le défi d'expliquer leurs mécanismes d'action.

On note, qu'au cours de l'exercice musculaire, il y a une perte de liquide plasmatique vers le secteur extra-cellulaire — et, il y a une vasodilatation veineuse (S. Mellander, 1967) (146).

« La source d'énergie pour la contraction des muscles lisses vasculaires serait sous forme de créatine phosphate et ATP, comme nous l'avons déjà mentionné, dont la formation pendant la contraction résulte de la dégradation métabolique d'un substrat endogène, probablement d'un hydrate de carbone... il y a une grande réserve de glycogène dans le muscle lisse vasculaire ». Le sucre, donc, potentialise le tonus contractile vasculaire par l'intermédiaire du cycle métabolique d'Embden-Meyerhof ; le lactate produit une meilleure réponse et l'intermédiaire du cycle de Krebs, l'oxaloacétate, produit une réponse plus grande que celle du sucre (J. Coe, 1966) (37).

Comme nous le verrons plus loin, les œstrogènes augmentent la force contractile et causent une hypertrophie des muscles lisses. « L'hyperconcentration cholinique, due aux œstrogènes avec l'augmentation de la résistance et les modifications du tonus neuro-végétatif... jouent un rôle important... On sait que les quantités d'œstrogènes, même en dehors de la grossesse, sont plus abondantes dans les tissus et organe pelviens que dans d'autres parties de l'organisme... on sait aussi, qu'une hypo-œstrogénie est une des causes de l'inertie utérine » (A. Crainiciau, 1965) (40).

II. — LE TISSU ELASTIQUE VEINEUX

A. Propriétés physiques

« Le tissu élastique est une substance jaune rétractile, ayant une structure fibrillaire, membraneuse ou fibro-membraneuse ; les éléments de cette structure sont arrangés entre eux comme des tissus en trois dimensions sans bouts libres. » Entre les lamelles de tissu élastique se trouvent du muscle lisse, quelques cellules réticulaires et de la substance fondamentale. Kirk et Chieffi, en 1962, ont étudié les propriétés de l'élastine et ils remarquent qu'il y a moins d'élasticité chez l'homme que chez la femme (J. Ayer, 1963) (12).

L'élastine est une scléro-protéine, qui habite davantage les parois artérielles (20 % du poids total de l'aorte) que les parois veineuses ; elle est formée par les fibroblastes et (comme les œstrogènes) a une grande affinité pour les graisses (M. Bousquet, 1967) (26). La morphologie de l'élastine est variable selon l'endroit où elle se trouve (J. Apter, 1967) (7).

B. La physiologie du tissu élastique

Sur un diamètre donné, l'élastine, seule, soutient la pression du contenu. Elle se distingue du tissu collagène par le fait qu'elle passe par des périodes de relaxation pendant (au cours d') un « stress ». Elle résiste aux pressions **moyennes**, succédant au presque abandon des muscles lisses, puis, à son tour, serait relayée par le tissu collagène, qui va soutenir les grandes pressions (J. Apter, 1967) (7).

« Le rôle essentiel du tissu élastique est de permettre, en combinaison avec la substance collagène et les mucopolysaccharides, une déformation à grand spectre, réversible, du châssis squelettique mou » (J. Ayer, 1963) (12).

C. La biochimie du tissu élastique

Le tissu élastique se gonfle au contact de solutions acides diluées. Il peut se combiner réversiblement avec eau, anions et cations, mais il est chimiquement assez inerte. Le rapport des polysaccharides aux protéines, en élastine, depuis dix ans, est à l'étude. Il y a aurait un ciment mucoïde autour des fibres élastiques. Le tissu élastique est dégradé principalement par une enzyme protéolytique, l'élastase. L'existence d'inhibiteurs de l'élastase, par contre, est démontrée dans :

— le pancréas,

— la mucoprotéine du tissu conjonctif,

— le sérum sanguin.

Ces inhibiteurs de l'élastase sont surtout augmentés au cours de la grossesse (J. Ayer, 1963) (12). Pendant la grossesse, il y a une accumulation de la substance mucoïde dans le tissu interstitiel vasculaire. Le tissu élastique,

métaboliquement, est altéré pendant la grossesse ; parallèlement, le taux sérique de l'élastase, inhibiteur pancréatique, est triplé par rapport aux normes de la femme non-parturiente. (Cet inhibiteur est présent dans la fraction alpha 2 globuline.) L'élastase « digère » la fibre d'élastine, en faisant une dissolution des mucopolysaccharides (W. Loewen, 1963) (128).

Par contre, une surproduction des fibres d'élastine mène à la maladie d'Ehlers-Danlos, qui pourrait être due à une augmentation du taux de l'inhibiteur de l'élastase dans le sérum. Ce qui est capital, afin de pouvoir expliquer cette hyperextensibilité, est le fait que les propriétés tensiles sont amoindries par l'absence d'une surproduction concomitante du tissu conjonctif (J. Ayer, 1963) (12).

Il y a assez peu de maladies endocriniennes qui jouent un rôle avec le tissu élastique : les « striae densae » du tissu abdominal et de la peau des cuisses, pendant la grossesse et au cours de la maladie de Cushing, sont la preuve d'un tissu élastique défectueux. Comme H. Van Der Mollen (152), Ayer pense que ceci est dû à une hypersécrétion du cortex surrénal (car ces striae se constatent chez des personnes recevant des pommades cortisoniques et chez des hypercortisoniques connus). Cependant, Ayer pense que l'hormone féminine, la **relaxine** (voir plus loin) est en partie responsable (12).

Nous ne nous étenderons pas sur le tissu élastique, du fait qu'il est, comme nous l'avons vu, chimiquement assez inerte. Seuls, les éléments de la paroi veineuse, qui risquent d'avoir un rapport avec les hormones féminines, si élevées au cours de la grossesse, retiendront notre attention.

Histologiquement, la veine variqueuse montre une fragmentation des fibres élastiques et parfois, même, elles se présentent sous forme de grains ou de courtes fibres. Ceci ne serait pas une dégénérescence propre au tissu, mais, plutôt, montrerait que le tissu est victime de son environnement (M. Faure, 1966) (62). G. Bauer, en 1967 (16), a décrit des altérations élastiques sous-intimales.

III. — LE TISSU COLLAGENE VEINEUX

A. Propriétés physiques du collagène

Au cours de la grossesse, le contenu en collagène de l'utérus et du col utérin double (R. Harkness, 1963) (92). Pourquoi ce phénomène ne serait-il pas généralisé à un moindre degré ? Lorsque nous parlerons des hormones de la grossesse, nous verrons que les effets physiologiques constatés sur l'utérus, le col et le vagin (dits « organes cibles » en ce qui concerne les hormones féminines) se constatent sur les parois vasculaires à un degré bien entendu, moindre et variable, suivant l'équilibre hormonal de la femme.

« En général, plus un tissu est riche en fibres de collagène, plus il est « résistant » (A. Delaunay, 1969) (49).

Le tissu conjonctif se trouve dans les endroits physiologiquement susceptibles de subir une déformation mécanique (H. Elden, 1968) (58), où il forme une scléro-protéine qui, sous forme de fibres cylindriques, envahit les espaces intercellulaires (D. Cullen, 1964) (42). Au microscope, ces fibres de collagène « natives » existent sous trois formes :

1. insoluble, la principale ;

2. soluble en solutions acides diluées — fines fibrilles jaunes ;

3. neutrosolubles (A. Delaunay, 1969) (48).

1/5 de collagène soluble vient du catabolisme du collagène insoluble (L. Ossi, 1967) (163). Dans la paroi vasculaire, se trouve « une importante charpente conjonctive dense, faite de plans fibreux concentriques et anastomotiques, renforcés de fibres élastiques, cloisonnant et encadrant les trois couches de fibres musculaires lisses » (M. Faure, 1966) (62).

La variation d'une forme de collagène à une autre est fonction des « différences en arrangement géométrique et de la proportion de la substance fondamentale... » (B. Rigby, 1966) (176). En dépit du locus de la formation, toutes les fibres de collagène dérivent du tissu réticulaire (A. Branwood, 1963) (27).

Non seulement les parois vasculaires sont composées de collagène, mais le tissu aponévrotique qui accompagne les vaisseaux est également constitué surtout par du collagène. On comprend rapidement les « malheurs partagés » par les constatations de H. Van Der Mollen, en 1966 (152) : « Les veines communicantes passent par de petits trous dans le fascia — celui-ci est composé de tissu collagène. Lorsqu'il y a insuffisance des communicantes, la pression haute des veines est transmise dans le système veineux superficiel. Les parois veineuses, qui sont constituées elles aussi de tissu collagène, cèdent parce qu'elles sont insuffisamment soutenues par la peau lâche. » J. Hardillier, en 1967 (91), nous convainc de ces corrélations, par le fait que le variqueux est davantage prédisposé à la ptose, l'hyperlaxité ligamentaire, les hernies, la hernie discale, etc. C'est d'ailleurs, en remarquant que la peau des variqueux était très lâche (même au niveau d'un membre non variqueux) que Van Der Mollen (1966) (153), cherchait une corrélation entre les altérations visibles et connues de la peau, par exemple, « striulae distensae » et « peau d'oie plumée » (peau ayant une hyperémie folliculaire). L'auteur a écarté les premiers soupçons de coïncidence, lorsque ses statistiques ont montré que 85 % des femmes variqueuses en avaient et que 50 % des hommes variqueux montraient ce défaut tissulaire. Ses statistiques de 1967 sont encore plus convaincantes : sur 300 variqueux, il y avait des « vergetures » chez 256. Les striae distensae sont des « vergetures » atténuées, nacrées, polies, de couleur vieil ivoire, surtout au niveau de la partie haute des cuisses — sur toutes les faces. Histologiquement, le derme est aminci, les fibres de collagène, par endroits, sont minces et déchirées, les fibres élastiques sont gonflées et effilochées... (H. Van Der Mollen, 1966) (153) et (1967) (154). Cette description ressemble beaucoup aux comptes rendus histologiques des parois veineuses variqueuses (par exemple, ceux de Faure et Zsoter déjà mentionnés).

B. Physiologie du tissu collagène

Les fibroblastes forment les mucopolysaccharides sulfurés du tissu fondamental. La formation de collagène et de reticulum est proportionnelle à la formation des mucopolysaccharides acides (A. Branwood, 1963), et la présence de chondroïtine-sulfate est également nécessaire à sa formation (G. Asboe-Hansen, 1963). Si mention n'en est pas faite dans la littérature, des facteurs sont connus en ce qui concerne les mucopolysaccharides acides (MPS).

Le collagène a les propriétés des composés des acides aminés. Au tropocollagène a été donné des molécules de collagène soluble possédant la capacité de former des fibres qui se composent de trois fibres moléculaires de structure hélicoïdale :

— Hydroxyproline,

— Proline,

— Glycine (D. Lowther, 1963) (130).

L'acide ascorbique est indispensable à la formation d'une substance collagène saine (G. Asboe-Hansen, 1963) (11), (A. Branwood, 1963) (27), (Th. Fainstat, 1963) (60), (M. Mathews, 1968) (141), (Antonowicz, 1969) (6), (A. Delaunay, 1969) (48) et (G. Ferrey, 1969) (67). S'il y a carence, le fibroblaste devient indifférencié. La vitamine C est, également, indispensable à la biosynthèse des MPS dans le tissu mésenchymateux et participerait à la formation de l'acide hyaluronique (un MPS), (G. Ferrey, 1969) (67). Cette activité de MPS est démontrée par la positivité de la réaction au PAS (Th. Fainstat, 1963) (60). Un défaut d'hydroxylation dans son métabolisme serait l'expression d'une carence en acide ascorbique (A. Delaunay, 1969) (48).

« Dans les parois vasculaires, les fibres collagènes sont disposées en spirales de sens opposé. Le collagène se trouve plus ou moins étroitement associé à d'autres substances... par exemple, substances cimentaires... (MPS acides, mucoprotéines, glycoprotéines)... » (A. Delaunay, 1969) (48). Ainsi, les MPS participent à la fabrication du collagène ; cependant Z. Hruza (1967) (103) pense qu'ils ne participent pas à la contraction.

Les mucoprotéines et glycoprotéines, intimement attachées aux fibrilles, gênent l'action des enzymes destructrices du collagène. Les proportions relatives des portions de collagène soluble et insoluble ont une incidence sur la synthèse et le « turn-over » de chaque élément. Par exemple, les œstrogènes modifient la synthèse et le turn-over, ou bien, en touchant le système proline-hydroxy-proline, ou bien, d'une manière extra-cellulaire-intracellulaire.

Il faut noter que le turn-over augmenté du collagène, induit par la folliculine, produit un collagène malsain et plus facilement résorbé : d'ailleurs, en pesant les « organes cibles», on s'aperçoit que ceux qui avaient

une augmentation de poids avaient, en réalité, une augmentation d'eau et une diminution du poids de leur collagène. « La folliculine bloque la maturation du collagène à un certain stade » (Dor. Henneman, 1968) (96). Ceci nous rappelle une pensée affectionnée par M. le Docteur J. Bader de Toulouse, que : Tout élément dans la nature a été créé avec un taux optimum de construction — si l'on presse ce qui doit se construire lentement, la qualité de l'élément sera défectueuse et peu solide. Normalement, le collagène a un turn-over assez lent. Il est reconnu que des déséquilibres hormonaux, associés à l'âge aussi bien qu'à la maturation du collagène, lui-même, pourraient modifier le tissu ou la réponse cellulaire à l'administration des œstrogènes. En outre, le vieillissement voit une diminution des MPS libres et le tissu jeune voit une augmentation des MPS acides (Dor. Henneman, 1968) (96).

D'après M. Mathews (1968) (141), la stabilité du complexe collagène-MPS dépend des forces électrostatiques. A noter que la présence de chondroïtine-sulfate avec le MPS forme des fibrilles de collagène plus petites : ceci coïncide curieusement avec le fait que Hall, en 1956, a remarqué que l'hormone féminine, la relaxine, provoquait des relâchements tissulaires essentiellement parce que le chondroïtine-sulfate de cartilage se libérait (en se dépolymérisant) (A. Van Den Hooff, 1962) (102) *.

« Il paraît clair que les phénomènes cellulaires et les changements polysaccharidiques, ainsi qu'histochimiques, jouent un rôle dans la dégradation du collagène. La transformation et la régression du tissu conjonctif pendant la relaxation et l'involution... ont, en commun, l'occurrence focale des acides MPS et la perte de la positivité de la réaction au PAS. Nombreux sont les histiocytes périvasculaires qui changent de forme pendant l'élan d'activité de la phosphatase acide : les histiocytes ont une activité protéolytique, associée à la disparition du collagène altéré » (A. Van Den Hooff, 1962) (102).

Le collagène a la capacité de se lier avec plusieurs cations inorganiques (M. Mathews, 1968) (141). Nous avons déjà vu le rapport étroit qui existe entre les hormones stéroïdes et les cations. Meyer et Rapport, en 1951, ont trouvé que les MPS et leurs complexes protéiniques pourraient agir comme des cations-résines d'échange, car le colloïde porte une charge négative et donne une information sur la distribution d'eau et les électrolytes (I. Gersh, 1960) (76).

« Le flux du courant est déterminé par des mobilités relatives Na^+ et Cl^- — les ions Na charrient 40 % du courant et les ions Cl, 60 % » (I. Gersh, 1960) (76).

---

* La Relaxine, hormone peu connue en France, a été découverte par F. Hisaw en 1929 et synthétisée sous le nom de « Releasin ». Il s'agit d'une hormone polypeptidique, élaborée chez la femme, par le corps utérin et, au cours de la grossesse, par le placenta. Elle se caractérise par la propriété de relâchement et de la dissolution de la charpente conjonctive étudiée jusqu'ici presque exclusivement pour son effet produit au niveau de la symphyse pubienne, de l'utérus et de la peau. Nous y reviendrons dans le prochain chapitre.

L'influence de KCN sur la force tensile (Harkness & Harkness, 1965) suggère que les constituants du métabolisme cellulaire sont incriminés dans le contrôle des propriétés des fibres de collagène. Nous le verrons de plus près dans notre chapitre sur les hormones.

I. — LE COLLAGENE ET L'EAU

R. Hall en 1951, a démontré que l'extensibilité des fibres de collagène augmentait en fonction du contenu d'eau (H. Elden, 1968). « Il est particulièrement important de réaliser que les molécules d'eau sont sous l'influence de la géométrie des fibres de collagène... », l'eau s'oriente en spirale autour de la fibre. L'eau, en quantité excessive, fait gonfler les couches d'hydration, ce qui sépare le châssis (lattice) de la fibre... « Le potentiel chimique de ces molécules d'eau » est plus bas. « Il est apparent que des altérations dans les interactions de collagène-eau peuvent influencer, d'une façon significative, beaucoup de processus biologiques » (H. Elden, 1968) (58). Nous nous permettons d'évoquer le syndrome d'œdème cyclique idiopathique (G. Lagrue, 1969) (119) chez la femme, par le fait que les hormones féminines agissent sur le collagène, le flux d'eau corporel et le flux de cations... notamment Ca^{++}, K^{+} et Na^{+}.

Elden conclue : « Il serait possible que les propriétés physiques des fibres de collagène soient de plus grande utilité que les propriétés biochimiques lorsqu'on essaye d'élucider certains aspects de la physiologie du tissu conjonctif. Le fonctionnement mécanique de... vaisseaux sanguins... ligaments... dépend des propriétés physiques des fibres de collagène. » Les rapports entre les glandes endocrines et leurs actions néfastes sur les cellules vont être étudiés, surtout l'inactivation hydrique par le collagène.

II. — LE COLLAGENE ET LES HORMONES

« Les hormones sont aussi connues pour intervenir dans la régulation de la synthèse du collagène... les androgènes augmentent la synthèse et les œstrogènes et la cortisone la ralentissent ; la progestérone ralentit la maturation du produit » (A. Delaunay, 1969).

Il est évident, incontestablement, que le système endocrinien agit sur la structure et le fonctionnement du tissu mésenchymateux et lui est indispensable. Par exemple, l'STH provoque une augmentation de la quantité de collagène et une élévation de la force tensile des fibres (A. Branwood, 1963). Puisque nous allons discuter plus loin du mode d'action des hormones féminines et particulièrement pendant la grossesse, nous allons ici, brièvement, établir les liaisons connues entre les hormones et le tissu collagène sous forme de résumé.

a. **Les œstrogènes et le tissu collagène :**

— ils augmentent le contenu intercellulaire ;

— ils rendent la substance fondamentale plus métachromatique (par exemple, les mastocytes, qui contiennent beaucoup de MPS sont granulés et sont métachromatiques) ;

— les fibroblastes ont une apparence plus succulente ;

— il y a une augmentation de substance riche en acide hyaluronique ;

— ils provoquent un œdème intercellulaire (A. Branwood, 1963) ;

— J.F. Merlen, 1966 (148), note, qu'au cours de la stase veineuse, les mastocytes perdent leurs granulations — cause ou effet ?

— ils agissent non seulement sur les cellules et sur la substance fondamentale des parois vasculaires, mais sur des processus enzymatiques, par exemple, l'ATP-ase ;

— l'estrone augmente le contenu tissulaire de MPS-acides et particulièrement de l'acide hyaluronique et eau. (Il y a des variations des teneurs de MPS avec le cycle menstruel (J. Bo, 1967) (23) ;

— ils stimulent l'activité des mastocytes (qui contiennent MPS histamine et héparine) ;

— au niveau du follicule de Graaf, il y a une liaison d'eau et de MPS ;

— l'œstradiol stimule la formation du tissu de granulation dans un processus inflammatoire si l'STH est présente (car l'STH potentialise pharmacologiquement l'œstrogène) (J. Bo, 1967) (23) ;

— ils provoquent, macroscopiquement, une augmentation de taille et de poids de l'organe cible, mais, en réalité, le contenu de collagène diminue avec une augmentation d'eau (Q. Smith, 1966) (191). H. Elden, en 1968, a bien conclu que « la rigidité abaissait relativement et linéairement avec l'augmentation du contenu d'eau !! » ;

— s'accompagne d'une augmentation du contenu en collagène du fémur (Q. Smith, 1966) (191) ;

— S. Reynolds, en 1949 (175), affirme que les œstrogènes affectent les vaisseaux périphériques de la même manière qu'ils affectent les vaisseaux utérins ; et

— que les œstrogènes font baisser la tension artérielle ; ils font monter la pression veineuse, et, en conjonction avec la progestérone, font baisser la pression veineuse (par une augmentation de dilatation prémenstruelle).

b. **La progestérone et le tissu collagène :**

— en principe, la progestérone s'oppose aux effets des œstrogènes ;

— plus le terrain a été préparé par les œstrogènes, plus il y a majoration des effets de la progestérone ;

— R. Talmage, en 1947 (205), a trouvé que les changements histologiques suivant un traitement par la progestérone étaient identiques aux changements dus à la relaxine (F. Hisaw, 1950) (98) ; (en effet, comme nous

le verrons plus loin, la progestérone complète presque tous les effets de la relaxine chez une femelle « primee » (pre-traitée par...) par les œstrogènes) ;

— *la relaxation causée par les œstrogènes se produit plus rapidement par l'adjonction de progestérone*, (F. Hisaw, 1950) (98). On voit ainsi que parfois les effets de la progestérone peuvent potentialiser quelques effets de la folliculine.

c. **La thyroxine et le tissu collagène :**

— elle provoque une diminution des MPS-acides sulfates et non-sulfatés (G. Asboe-Hansen, 1963) (11) — à noter que les œstrogènes sont, pharmacologiquement, des antagonistes de la thyroxine, donc, il n'y a rien de surprenant ;

— le myxœdème se caractérise, au niveau de la substance fondamentale, par une augmentation du contenu des MPS (surtout de l'acide hyaluronique et de l'eau) (A. Branwood, 1963) (27), comme par les œstrogènes.

d. **La relaxine et le tissu collagène :**

— elle provoque une séparation des elements fibrillaires, causant une dégradation du tissu collagène (A. Branwood, 1963) (27) ;

— elle « modifie la structure du tissu collagène », en produisant « une dissolution et un éclatement des fibres de collagène en minces fils », et une destruction des glycoprotéines (F. Hisaw, 1950) (98) ;

— J. Evans, en 1959 (59), s'en est servi pour le traitement de la sclérodermie. Il a note un relâchement des endroits de la peau, surtout de l'œsophage et du larynx ;

— son effet est exalté durant la phase lutéale ;

— « le premier effet de la relaxine est une dilatation des vaisseaux sanguins dans le tissu conjonctif de la symphysopubienne, suivie d'une imbibition de fluide, d'une modification de la substance fondamentale et d'une dissolution et d'un éclatement des fibres de collagène ». Les effets remarqués, pendant la grossesse, pourraient être des adaptations d'une fonction plus généralisée (F. Hisaw, 1950) (98) ;

— U. Becattini, en 1962, a publié un rapport après s'être servi de la relaxine pour des spasmes artériels. Il presume que la vaso-dilatation se produit par un relâchement de la tension des fibres de collagène ;

— du fait que la relaxine dans le sang varie selon le cycle menstruel, R. Talmace, en 1947 (205), a noté, aux moments propices, qu'il y avait une désintégration du tissu collagène aux alentours des capillaires, et qu'il y avait des différences régionales dans la sensibilité à l'hormone ;

— elle donne des « tissus plus mous, succulents et extensibles » (G. Asboe-Hansen, 1963) (11) ;

— en conjonction avec les œstrogènes, il y aurait une augmentation de l'activité enzymatique qui accompagne la dissolution du tissu conjonctif, du type cartilagineux vers un type ligamenteux (B. Steinetz, 1967) (198) ;

— elle provoque une résorption osseuse intense ;

— et une dégradation de chondroïde en ligamenteux (tissu) ;

— en libérant (par dépolymérisation) de la chondroïtine-sulfate de cartilage (A. Van Den Hooff, 1962) (102) ;

— « bien que la relaxine agisse davantage sur la symphyse pubienne, la substance hormonale, sans doute, affecte le tissu conjonctif à d'autres sites aussi ! » (dit par Frieden, en 1952, et cité par I. Gersh, 1960) (76) ;

— comme nous allons le voir ultérieurement, la relaxine n'a effet que si les tissus ont été, au préalable, imbibés d'œstrogènes (« priming ») ; sans œstrogène, la relaxine n'a quasiment pas d'effet.

e. **Le testostérone et le tissu collagène :**

— favorise l'activité des fibroblastes (G. Asboe-Hansen, 1963) (11), et serait anabolisant sur le tissu de soutien. Cette étude ne représente pas d'intérêt particulier pour nous.

f. **La cortisone et le tissu collagène :**

— inhibe les mastocytes ;

— inhibe les effets des œstrogènes, en principe ;

— réduit la formation de la substance fondamentale de la substance collagène et des néo-vaisseaux, et diminue l'acceptation d'oxygène ;

— inhibe la formation d'acide hyaluronique (G. Asboe-Hansen, 1963) (11) ;

— provoquerait un effritement des fibres de collagène et d'élastine (H. Van Der Mollen, 1966) ;

— produit sympathicotonique.

III. — LE CATABOLISME DU TISSU COLLAGENE

En principe, le catabolisme du collagène se passe très lentement, à une exception près : au cours de la grossesse, le collagène utérin disparaît en un jour (D. Lowther, 1963) (130). Nous avons déjà vu, ci-dessus, que le collagène, qui se fabrique hâtivement au cours d'une œstrogénie, se dégrade très facilement aussi, par manque de maturation. En outre, ce que beaucoup de cliniciens avaient pris pour une augmentation de l'anabolisme protéinique des organes cibles, est mis en doute par Elden (58) et Smith (191).

IV. — LE TISSU CONJONCTIF ET LES VARICES

« Au début de l'évolution variqueuse, l'épaississement régulier de la paroi provient d'une multiplication des fibres musculaires lisses et d'une sclérose interfasciculaire de la tunique moyenne » (L. Gaugier, 1933) (73).

Plus tard, les couches de muscles lisses, surtout les deux couches longitudinales s'étouffent, les fibres de collagène diminuent, s'agrègent pour s'effriter (M. Faure, 1966) et, « ultérieurement, la sclérose fait du progrès et finit par remplacer entièrement les fibres musculaires et élastiques. C'est la phlébosclérose. La paroi de veine malade s'amincit. Les valvules veineuses, envahies par le tissu scléreux, s'atrophient, deviennent insuffisantes » (L. Gaugier, 1933) (73). L'agrégation est un état inerte qui empêche le turnover métabolique des fibres (H. Elden, 1968) (58).

V. — LA GROSSESSE ET LE TISSU CONJONCTIF

Lorsqu'on étudie le rapport de la grossesse et du tissu de soutien, notre pensée se pose sur l'utérus, où se passent d'ailleurs, suffisamment de choses pour le retenir. Peu de chercheurs ont étudié ce qui se passe ailleurs dans le corps, quoique tous constatent une hypotonie veineuse généralisée dès les débuts de la grossesse. Dans les limites de nos connaissances restreintes, nous allons brièvement voir de près ce que nous savons qui se passe au niveau du tissu conjonctif utérin, et, aidé autant que la « littérature » nous informe, nous essaierons de faire une synthèse.

Pendant la grossesse, au cours des deux premières semaines, il n'y a pas de grands changements : les plus marquants se situent au niveau de la substance fondamentale intercellulaire. A la coloration, on note une augmentation de la concentration des MPS-acides autour des cellules. « Il paraît raisonnable de supposer que la formation d'un complexe de collagène et de MPS-acides, en bloquant les groupements basiques, mène à une baisse d'interaction électrostatique entre les chaînes peptidiques et, peut-être, à une désagrégation de ces chaînes. Les groupements ionogènes peuvent être bloqués par les MPS » (A. Van Den Hooff, 1962) (102).

Chez la rate, la circonférence du réseau de collagène ne change qu'autour du 12e jour de la grossesse, et une propriété d'extensibilité lui est conférée. « La nature du changement dans le réseau de collagène, lui permettant d'être étendu plus facilement, n'est pas comprise. » Vraisemblablement, ce ne serait pas dû directement aux MPS-acides, ni au chondroïtin-sulfate A ou C, mais « l'augmentation de l'extensibilité du col utérin est fonction d'une augmentation de l'hydration du tissu conjonctif. Le même phénomène est reproduit par l'administration de la relaxine et de la progestérone chez un animal « primé » par les œstrogènes. Le système fibreux collagéneux se distend pendant la grossesse au niveau du vagin, au niveau des articulations (leur conférant une meilleure flexabilité) en plus de la symphyse pubienne, si connue (C. Crelin, 1955) et décrit par R. Harknesse, en 1963 (92).

Pour Th. Fainstat (1963) (60 et 61), les MPS-acides ont un rôle déterminant probable :

— la grossesse s'accompagne d'un œdème du stroma endométrial et d'une diminution du flux capillaire ;

— l'augmentation des MPS-acides sert de nutriment ;

— lyse et désorganisation du tissu conjonctif sont notées dans l'utérus, le col, le vagin, mais on ne les a pas remarquées dans la vessie, l'uretère, ou le muscle soléaire ;

— on note que les cellules fibroblastiques sont particulièrement actives ;

— « la dispersion des fibres collagènes (processus réversible) peut faire jouer la dissociation de la fibre avec la fraction de MPS des fibres, ce qui disperserait les molécules de collagène dans la substance fondamentale » ;

— curieusement, les fibres circulaires du myomètre prennent avidement la teinture au PAS. Fainstat termine par la mention que les mêmes changements notés ci-dessus sont provoqués par la relaxine.

« Le col de l'utérus est un organe riche en collagène et présente, normalement, une grande résistance à la rupture. Pendant la gestation, où, chez les animaux traités par la relaxine, la circonférence du col s'accroît, et, corrélativement l'extensibilité du tissu augmente, il se produit une diminution de la viscosité des substances cimentantes, un affaiblissement des liaisons établies entre ces substances et les fibres, enfin, une diminution de la force des liaisons qui attachent les différentes fibrilles entre elles » (A. Delaunay, 1969) (49).

Au moment de l'accouchement, la relaxation des tissus est maximale. « Les restes de MPS entourent les fibres de collagène, les fibroblastes sont allongés et contiennent toujours beaucoup de glycogène. Aussi long qu'est le tissu chondroïde, il est peu vasculaire. 36 à 48 heures après l'accouchement, pratiquement toute la quantité de MPS a disparu, » la disparition complète se fait en quatre jours (A. Van den Hoof, 1962) (102). Quatre jours après l'accouchement, il y a une baisse abrupte de la distensibilité veineuse avec un retour à la normale entre la 8e et la 12e semaine après parturition... ! (A. McCausland, 1961) (144).

A noter, au cours de la grossesse, la présence, comme nous l'avons déjà vu, d'un sérum élastase inhibiteur. Pour J. Woessner, 1965 (224), la résorption de la substance collagène se fait par le contrôle d'un processus intracellulaire bien défini, un processus, bien entendu, enzymatique.

VI — CONCLUSIONS

Nous venons de voir qu'il existe des interactions entre le tissu de soutien de la paroi veineuse et :

— la composition ionique extra et intra-cellulaire ;

— l'eau ;

— les hormones.

Ces trois éléments réagissent entre eux, établissant ainsi de nombreux cercles clos. Brièvement nous allons souligner quelques idées clefs (toujours en rapport avec les hormones accrues de la grossesse) de ce chapitre fastidieux :

— le muscle lisse se fait stimuler par des agents chimiques ;

— le calcium tissulaire est un cation indispensable à la contraction et au flux sanguin ;

— l'histamine est un médiateur chimique qui chasse le calcium de la membrane cellulaire et qui diminue l'affinité de celle-ci pour le calcium ;

— l'ion calcium est nécessaire à l'échelle cellulaire pour qu'il y ait contraction (P. Hudgins, 1967) (104) ;

— l'histamine est un médiateur chimique pour la folliculine ;

— « les médiateurs chimiques peuvent reproduire exactement les effets des hormones auxquelles ils se rapportent, jusqu'à déclencher, dans leurs excès, les mêmes troubles pathologiques cliniques » (P. Magnier, 1965) (132) ;

— les cellules pauvres en K^+ réagissent faiblement aux agents vaso-actifs ;

— les œstrogènes sont hypokaliémiants ;

— une baisse de K^+ provoque une diminution de la synthèse des protéines ;

— la baisse de K^+ serait une cause de l'hypotonie du muscle lisse vasculaire ;

— au cours de la grossesse, il y a une baisse de la kaliémie ;

— l'anoxie tissulaire fait sortir le K^+ de la cellule, provoquant une hypotonie de celle-ci ;

— l'acétylcholine (parasympathicomimétique) provoque une dilatation ;

— l'acéthylcholine est hypokaliémiante ;

— le potassium, à faible dose, serait vaso-dilatateur ;

— les œstrogènes sont cholinergiques ;

— au cours de la grossesse, il y a une augmentation du sérum élastase inhibiteur qui provoque une augmentation de l'extensibilité du tissu élastique par :

- une diminution de l'élastase,
- une augmentation relative du tissu élastique,
- une augmentation des MPS ;

— l'acétylchloline diminue le tonus des fibres musculaires lisses ;

— l'acétylcholine est inotrope et chronotrope négative ;

— les œstrogènes diminuent la magnésiémie ; le magnésium, normalement, inhibe l'acétylcholine, donc, une augmentation des œstrogènes cause une augmentation d'acétylcholine indirectement ;

— l'ATP seul, serait vaso-constricteur ;

— les œstrogènes augmentent les ATP-ases, qui provoqueraient non seulement une dilatation mais une relaxation de la membrane cellulaire par hyperpolarisation ;

— l'acide ascorbique est nécessaire à l'intégrité de la molécule de collagène ;

— la formation de collagène est proportionnelle aux MPS et les MPS participent à cette formation ;

— les MPS font partie de la paroi vasculaire et sont en « position favorable pour influencer le passage de certains éléments, y compris des amines du système circulatoire à la cellule ». Les MPS réagissent directement avec les cations (J. Green, 1962) (84) ;

— la quantité de MPS semble proportionnelle à la lyse et à la désorganisation du tissu conjonctif ;

— une augmentation des MPS s'accompagne d'une augmentation de la distensibilité ;

— *une augmentation de l'extensibilité du tissu conjonctif est causée par une augmentation de l'hydration ;* ce même effet se voit par un traitement avec la folliculine, la progestérone et la relaxine ;

— la relaxine relâche le tissu collagène, le désorganise et effiloche les fibres.

L'interrelation entre tissu conjonctif, eau, cation, médiateurs chimiques et hormones nous semble capitale dans le mécanisme d'action des hormones féminines que nous allons décrire.

LES HORMONES FÉMININES ET LES VARICES

« La pathologie veineuse, au cours de la grossesse est, en effet, fréquente puisque, pour certains auteurs, la moitié des femmes enceintes en est atteinte. » Bien que le chiffre de G. Vinardi (1970) (217) nous paraisse très modeste, il est évident que c'est néanmoins une accusation percutante envers une pathologie hormonale et non envers une pathologie veineuse unique. Il est trop connu que les varices essentielles « ne se voient pas chez l'enfant : les enfants n'ont qu'un soupçon de la vie hormonale qui les attend, et leurs parois veineuses, hormis la croissance, restent, histologiquement assez semblables ». Quoique les statistiques varient, G. Bassi, 1967 (14), fixe l'incidence des varices à 2/3 pour les femmes. En principe, ces femmes remarquent les premières varices aux alentours de la puberté, que ces varices sont aggravées, au cours de la deuxième partie de chaque cycle menstruel et qu'elles sont exaltées par la grossesse. Elles disparaissent presque complètement après l'accouchement ou, comme l'ont signalé J. Sicard et L. Gaugier, en 1929 (188), avec la mort du fœtus « in utéro », même avant l'évacuaton utérine. Ces faits cliniques soulignent l'évidence de la responsabilité endocrinienne féminine. Depuis la commercialisation des œstroprogestagènes de synthèse dans le but anti-conceptionnel, nombreux sont les auteurs qui s'étendent sur les incidences thrombo-phlébitiques et surtout sur l'apparition de troubles veineux accusés par des femmes, jusqu'alors indemnes de troubles variqueux. La Société de Phlébologie a dévoué, lors de sa réunion de mars 1971, la moitié de sa séance à l'étude de ce problème.

« Dans les varices de la grossesse... le processus morbide débute par une perte de tonicité de la paroi veineuse... son effet est de diminuer la résistance pariétale aux forces dilatatrices intervasculaires... le point d'impact est la paroi veineuse ; les insuffisances valvulaires interviennent ensuite » (G. Bassi, 1967) (14). L'hypotonie de la veine s'étend vers une hypotonie de toute la musculature lisse, causée par les hormones stéroïdes en circulation (G. Vinardi, 1970) (217).

Quoique l'hypotonie veineuse généralisée au cours de la grossesse ait retenu l'attention de nombreux auteurs, comme étant un problème de la paroi veineuse, ils se rejoignent, par des raisonnements différents, pour affirmer que l'étiologie hormonale la plus dominante des varices « essen-

tielles », serait un déséquilibre hormonal. « Actuellement, l'origine hormonale est généralement admise pour les varices de la grossesse. En ce qui concerne les autres modifications endocriniennes de la femme (règles, ménopause) il n'existe pas de preuves suffisantes pour affirmer qu'elles sont le primum movens de la phlébopathie : c'est pour cette raison que nous les rangerons dans les facteurs d'aggravation » (G. Bassi, 1967) (14). « Le mécanisme hormonal nous semble plus plausible » (G. Vinardi, 1970) (217).

Si les auteurs étaient nombreux a étiqueter l'étiologie des varices de la grossesse comme étant d'origine hormonale, peu étaient candidats à expliquer le mode d'action de ces hormones. En 1929, J. Sicard et L. Gaugier ont émis l'hypothèse qu'un dérèglement de l'hypophyse pouvait être en cause. A cette époque, l'esprit pharmacologique et biochimique n'était pas encore un élément très maléable ou très accessible aux cliniciens. L. Gaugier, en 1931, se basant sur la fréquence des varices chez les acromégales et sur les recherches de Krough (1926), sur l'effet veinotonique des extraits de la posthypophyse, présage que la cause résidait en un déséquilibre entre la glande endocrine et la régulation neuro-humérale de l'hypophyse (G. Bassi, 1967) (14) et H. Van Der Mollen, 1967 (154). Avec des arguments très intéressants, ce dernier a soulevé la possibilité d'une pathologie cortisonique (154). Nombre d'auteurs ont essayé de voir si une hypo-folliculinie ou une hyper-folliculinie pouvait provoquer des varices — les deux arguments ont vu des réussites comme des échecs (G. Bassi, 1967) (14). Si les travaux sur l'étiologie hormonale étaient décevants en prenant les œstrogènes isolément, nous nous apercevrons qu'une association d'actions est indispensable entre les hormones pour pouvoir provoquer les effets mentionnés sur les parois des veines — en effet, a eux seuls, les œstrogènes ne sont pas capables de déterminer, à coup sûr, des varices. Chaque hormone féminine travaille en symbiose avec une autre hormone féminine : le terrain déblayé par l'une est complémenté et achevé par l'autre.

Non seulement les hormones féminines s'entraident dans leurs effets, mais il existe des interrelations avec d'autres hormones. Par exemple :

— l'STH potentialise les effets des œstrogènes ;

— l'action des œstrogènes est antagonisée, en partie, par la progestérone ;

— les œstrogènes sont antagonisés par la cortisone ;

— leurs effets sont complémentés par la relaxine ;

— à son tour, la folliculine antagonise la thyroxine, ainsi que l'insuline.

« Mais, s'il existe des syndromes suggérant nettement une augmentation ou une diminution de la folliculine ou de lutéine, il faut penser aussi que l'équilibre nécessaire entre les deux hormones peut se trouver perturbé et que l'exagération de sécrétion de l'une d'entre elles peut amener l'apparition de signes physiologiques ou pathologiques pouvant faire penser à un déficit de l'autre. A l'inverse, une destruction trop rapide de l'une des hormones peut faire apparaître des signes faisant penser à un excès de sécrétion de l'autre (par exemple, la progestérone peut se substituer aux œstrogènes quant à sa destruction au niveau du foie) » (*Horiz. Med.* mai, 1970) (101).

H. Van Der Mollen, en 1967, cite Angel qui a décrit le « type constitutionnel » du variqueux :

— poids de corps trop élevé ;

— trop large et profond ;

— système osseux lourd ;

— visage massif et nez large.

Ce somatotype semble avoir plusieurs points en commun avec l'acromégalie, si bien immortalisée par Pierre Marie.

Dans ses expériences sur la période de récupération après contraction musculaire, C. Arnoldi, 1965 (9), a noté que la période de récupération était trois fois plus longue chez la femme que chez l'homme. Il a fait aussi la remarque que les veines « noyées dans la graisse » se dilataient plus facilement. Il est d'usage d'estimer la femme plus munie de graisse sous l'épiderme que les hommes, si bien que G. Twombly et M. Bassett, en 1967, ont uni leurs constatations cliniques à la pharmacologie pour conclure que les œstrogènes se stockent dans la graisse et que, cliniquement, la femme hyperfolliculinique avait une petite surcharge pondérale... (211)... « cause ou effet » ? Comme nous l'avons déjà vu, il est difficile de déterminer une hyper- ou hypo-hormonalie en vue des déséquilibres du rapport entre les hormones et, comme l'a remarqué Y. Salmon-Bernard, en 1969 (182), la « différence de sensibilité des récepteurs » à certaines quantités d'hormones varie d'un individu à un autre. Tout récemment, J.L. De Gennes (1971) (47) a publié un cas qui éveille bien l'attention des endocrinologues sur la paroi vasculaire : une jeune femme commence un traitement anticonceptionnel par l'acétate de chlormadione... puis, suspension... grossesse... prise, pendant un cycle de 0,05 mg d'éthinyl-œstradiol et 0,5 mg de norgestrol. Le cycle suivant, la personne retourne à l'acétate de chlormadione et subit ensuite une thrombose de la carotide interne droite... ceci rappelle l'effet de « priming » par les œstrogènes, (grossesse et deuxième « pilule ») qui exalte l'effet ultérieur des œstrogènes et, surtout, de la succession des œstrogènes par de la progestérone. « L'effet bloquant des stéroïdes sur la contraction des muscles lisses est une propriété commune produisant, en outre, une diminution importante de la réponse (vasoconstrictive) aux catécholamines » (M. Hava, 1966) (94).

« La pathogénèse de la dystonie pariétale d'origine endrocrinienne — qu'elle soit veineuse ou anastomotique — explique bien la fréquente réversibilité des varices de la grossesse : pour les veines, la grossesse n'est qu'un trouble transitoire. Elle explique aussi une donnée d'observation courante, à savoir que les phlébectasies gravidiques s'accompagnent d'un état de veinodilation généralisé, avec hypervascularisation des organes génitaux internes et hypertrophie considérable des réseaux veineux sous-cutanés, de l'abdomen et du sein » (G. Bassi, 1967) (14). Cet auteur souligne toutefois, que le « point capital » demeure encore obscur, à savoir le mécanisme qui intervient. Il semble pencher vers l'hypothèse d'un déséquilibre œstrogènes-lutéine avec la probabilité d'une augmentation absolue ou relative de la progestérone .

Lorsqu'on parle des hormones féminines, en principe, deux hormones sont évoquées : la folliculine et la progestérone. Comme nous venons de le voir dans le chapitre précédent, il en existe une autre, découverte par F. Hisaw en 1929, oubliée, puis revivifiée par R. Kroc au milieu du siècle. Nous pensons que là, existe la clef des déceptions dans l'endocrinologie des varices : *il existerait un déséquilibre entre trois éléments et non deux*. Nous allons passer brièvement en revue des points précis sur la physiologie de ces trois hormones, puis les points communs qui les réunissent pour en terminer avec nos conclusions sur la répercussion du déséquilibre entre elles.

I. — LES ŒSTROGENES

A. Mode de sécrétion, de transport et de régulation

— se trouvant dans le sang à partir de trois lieux de fabrication :
- ovaires,
- placenta, au cours de la grossesse,
- testicules, chez l'homme ;

— au cours de la grossesse, ils proviennent presque exclusivement du placenta ;

— au niveau de l'ovaire, le lieu de leur sécrétion est la thèque interne et les cellules de la « granuleuse » ;

— leur fabrication est stimulée par le FSH hypophysaire (J. Ufer, 1965) (212) ;

— dans le sang, l'œstradiol est attaché à une protéine plasmatique, la « Sex steroide binding plasma proteine » ou SBP (E. Beaulieu, 1970) (17) ;

— accessoirement, ils sont liés à la transcortine et puis à l'albumine ;

— la manière dont ils gagnent les organes périphériques est « totalement inconnue» mais on pense qu'ils traversent les tissus en forme libre ou liés à des macroprotéines, qui, à leur tour, les aident à gagner les « organes cibles » ou les cellules réceptrices (R. Vokaer, 1971) (219) ;

— d'après A. Eisenfield, 1965 (57), ils diffusent à travers les parois des vaisseaux sanguins ;

— pour E. Neidle, 1968 (159), ils passeront à travers l'endothélium vasculaire ;

— la femme sécréterait davantage d'œstrogènes en décubitus dorsal qu'en orthostatisme (R. Dickey, 1966) (51).

B. Actions physiologiques

1. AU NIVEAU DE L'UTERUS :

— ils ont une action surtout para-sympathicotonique (J. Ufer, 1965) (212) ;

— les œstrogènes font augmenter l'activité cholinesterasique (signifiant qu'il y a une augmentatoin de l'acétylcholine des muscles lisses de l'utérus) et y augmentent la motilité et l'irritabilité (A. Moriconi, 1968) (157) ;

— les auteurs sont d'accord, qu'au niveau du myomètre, les œstrogènes provoquent :

- une hyperémie,
- une vaso-dilation vasculaire,
- une augmentation de la perméabilité capillaire,
- une rétention d'eau et d'électrolyse ;

— le médiateur chimique des œstrogènes est l'histamine, qui, à elle seule, est capable de produire les mêmes effets (H. Cecil, 1964) (34) ;

— l'ovariectomie s'accompagne d'une déplétion d'histamine (C. Szego, 1965) (204) ;

— l'accumulation d'eau provoquée par les œstrogènes, serait le résultat d'une accumulation de Na^+ et d'une altération de la perméabilité vasculaire (H. Cecil, 1966) (35) ;

— toutefois, il y a un effet que l'histamine ne peut pas produire comme la folliculine — elle ne confère pas une tendance contractile au myomètre (B. Altura, 1965) (5) ;

— quatre heures après une injection d'œstrogènes, il y a une hydration massive de l'utérus et, ceci serait dû à l'excrétion de l'histamine (R. Levrier, 1966) (126) ;

— le mode d'action de l'histamine serait d'activer l'enzyme qui détruit l'AMP ; les produits sympathicotoniques renverseraient les effets de déplétion d'AMP (par exemple, une vaso-dilatation, en augmentant sa production) (H. Goodman, 1968) (81) ;

— ils augmentent l'activité ATP-ase des cellules réceptrices (B. Steinetz, 1967) (198) ;

— ils provoquent une augmentation de volume du muscle utérin (J. Ufer, 1965) (212) ;

— E. Spaziani, en 1963 (196), prétend que les œstrogènes ont un effet local, par l'intermédiaire de l'acétylcholine, sur les parois vasculaires du myomètre.

2. **ACTIONS PAR AILLEURS ET, EN PARTICULIER, SUR LES PAROIS VASCULAIRES :**

— ils « améliorent » la circulation périphérique par l'intermédiaire du système nerveux végétatif — par une libération d'acétylcholine (J. Ufer, 1965) (212) ;

— ils donneraient un syndrome « hépato-vesiculo-ovarien » dans la maladie des œstrogènes, par leur effet sur les muscles lisses, et seraient la cause d'un hyperlaxité ligamentaire, ainsi que d'une vésicule biliaire atone

— si courant au cours de la grossesse (P. Magnier, 1965) (132) * ;

— leurs actions sont antagonistes de celles des androgènes (J. Ufer, 1965) (212) ;

— à *eux seuls* les œstrogènes augmentent la force contractile des muscles lisses, sans doute par le fait qu'ils stimulent la libération d'acétylcholine, car ils sont parasympathicotoniques ; ils auront une action hypertrophiante sur le muscle lisse des parois intestinales et vasculaires ;

— « L'hyperconcentration cholinique due aux œstrogènes, avec l'augmentation de la réactivité totale des organes et les modifications du tonus neuro-végétatif, joue un rôle important, physiologique... », il y a, pendant la grossesse, une hyposympathicotonie avec vagotonie prononcée (A. Crainicianu, 1965) (40) ;

— au cours d'un hyperfolliculinie, il y a une augmentation du rapport Mg^{++}/Ca^{++} ; lorsqu'il y a une déplétion cellulaire des ions calcium (au niveau des muscles lisses), il résulte une atonie de ce muscle (M. Sparrow, 1965) (194) ;

— ce qui provoque la libération d'acétylcholine au niveau des synapses serait :

- une entrée de Na^+ et une sortie de K^+ de la cellule,
- une présence d'ATP,
- une présence d'ATP avec Mg^+ (T. Matsuda, 1968) (141) ;

— la quantité d'histamine varie selon les tissus : il y en aurait davantage dans, par exemple, le périnée, les mamelons, les jambes (W. Feldberg, 1953) (66) ;

— l'histamine est un stimulant nerveux ; par son action vaso-dilatatrice, elle potentialise l'acétylcholine (N. Giarman, 1967) (77) ;

— l'histamine est sécrétée continuellement dans les parois des petits vaisseaux ;

— les œstrogènes donnent une « environemental hypotonicity » ce qui intervient dans la séquestration d'histamine (R. Schayer, 1965) (183), (J. Riley, 1953) (177) et (J. Mongar, 1956) (155) ;

— au cours de la grossesse, il y a une augmentation de l'activité histaminasique du sérum (R. Kapeller-Adler, 1956) (109) ;

— l'STH est nécessaire à l'action des œstrogènes qui préparent le terrain à la progestérone et à la relaxine ;

— l'STH est nécessaire à l'activité d'ATP-ase des œstrogènes (B. Steinetz, 1967) (198) ;

---

* Nous pensons que ce syndrome, si fréquent au cours de la « maladie des œstrogènes » n'est pas un effet dû aux œstrogènes seuls, mais à l'effet combiné des œstrogènes, la progestérone et la relaxine, qui est très relaxant. Donc, il n'y aurait pas de contradiction avec l'avis de Crainicianu.

— les œstrogènes provoqueraient des troubles surtout par une hyper-réceptivité individuelle (les récepteurs se trouveraient également au niveau des parois vasculaires (P. Magnier, 1965) (132) ;

— ils causeraient une vaso-dilatation vasculaire (P. Magnier, 1965) (132) ;

— les œstrogènes provoqueraient l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone (minéralo-corticoïde fabriqué dans la zone glomérulée des surrénales) qui serait la cause :

- d'une augmentation de la rétention de Na^+,
- d'une baisse de la kaliémie (J. Ufer, 1965) (212) ;

— le même auteur signale que cette rétention hydro-salée est accrue en présence de progestérone dans le « syndrome pré-menstruel » ;

— selon G. Lagrue (1969) (119), les œstrogènes augmentent la perméabilité capillaire dans certains territoires ; l'excès de folliculine de la seconde partie du cycle menstruel va donc augmenter cette perméabilité, entraînant une fuite protidique extravasculaire et une accumulation d'eau dans le tissu soumis à l'action de cette hormone. La volémie efficace décroît, car la folliculine augmente l'angiotensinogène qui diminue l'excrétion de sodium par une augmentation de la sécrétion d'aldostérone.

3. **ACTIONS CELLULAIRES ET BIOCHIMIQUES :**

— ils stimulent sur place, au niveau des récepteurs dans les parois vasculaires, la fabrication d'acétylcholine (P. Magnier, 1965) (132) ;

— ils augmentent le contenu tissulaire de MPS acides, mastocytes, eau, sel, histamine (G. Asboe-Hansen, 1963) (11) ;

— ils agiraient au niveau de la cellule par l'intermédiaire de l'histamine, qui est un vaso-dilatateur puissant ;

— les mastocytes, qui contiennent l'histamine, se trouvent dans les parois vasculaires, surtout, au niveau des capillaires et des veines, dans toutes les couches (M. Faure, 1967) (62) ;

— sur chaque cellule de l'organe cible, il y a plusieurs sites de réception. On pense que, pharmacologiquement, un tissu est nommé « récepteur », quand il fixe, d'une manière mesurable, l'hormone : utérus, vagin, hypophyse, sang, muscle, etc., en ce qui concerne la folliculine ;

— ils réagissent avec le réticulum endoplasmique par l'intermédiaire des enzymes phosphatasiques, qui briseraient la membrane cellulaire ;

— les œstrogènes activent la fabrication d'ARN du nucléus cellulaire et aussi d'une protéine ribonucléoprotéinique, qui, à son tour, protège l'ARN ;

— quand les œstrogènes pénètrent dans l'organe cible, il y a une augmentation des bio-amines (AMP) (R. Vokaer, 1971) (219) qui ont un rôle probable sans la médiation intra-cellulaire de l'action hormonale ;

— les œstrogènes augmenteraient le contenu de la substance fondamentale en MPS, qui, à leur tour, provoquent une chute tissulaire de la concen-

tration de K^+ (E. Puszkin, 1968) (172). Nous nous rappellerons qu'une chute de K^+ provoque une hypotonie ;

— il a été démontré que les œstrogènes étaient nécessaires à la réaction d'oxydation-réduction de :

Isocitrate + DPN ⟶ α cétoglutarate + DPNH + CO_2 + H^+

- dans ce système, l'ATP serait donneur de phosphore (énergie),
- cet apport d'énergie se mettrait à la disposition de la synthèse de protéines stimulées, par exemple, par les œstrogènes (C. Villee, 1959) (216) ;

— « sept groupes distincts d'acides aminés-enzymes sont stimulés par les œstrogènes » (I. Tepperman, 1960) (206) ;

— vraisemblablement, les œstrogènes agissent par une action directe et locale, car l'endothélium des vaisseaux du myomètre montre une augmentation de la présence de lactate déhydrogénase, DPN, etc. (A. Pfleiderer, 1965) (169).

II. — LA PROGESTERONE

A. Mode de sécrétion, de transport et régulation

— la progestérone est un stéroïde en C_{21}, synthétisée à partir du cholestérol dans :

- le corps jaune,
- accessoirement, dans la surrénale,
- et dans le placenta, au cours de la grossesse (H. Schmitt, 1957) (184) ;

— au niveau de l'ovaire, elle est mise en évidence dans le follicule, immédiatement avant l'ovulation ; elle est formée dans les cellules de la granuleuse (J. Ufer, 1965) (212) ;

— elle est réduite dans le foie en prégnandiol, dont l'excrétion sous forme de glycuronate de prégnandiol augmente pendant la seconde partie du cycle menstruel (6 mg/24 h) et au cours de la grossesse (de 20 à 50 mg suivant l'époque de la grossesse) (H. Schmitt, 1957) (184) ;

— on connaît moins la manière dont la progestérone ère à travers le corps, mais elle est attirée vers les tissus qui ont été préparés par les œstrogènes et l'effet produit y est beaucoup plus marqué ;

— la progestérone n'agit « ... qu'en association avec les œstrogènes et selon des modalités temporelles et quantitatives de grande précision. On ne sait presque rien sur le mécanisme de son action » (E. Baulieu, 1970) (17) ;

— après qu'elle ait quitté le sang, elle a une grande affinité pour les graisses (L. Thieblot, 1965) (207) et on sait que les veines superficielles de la femme (par rapport à l'homme) sont entourées par une assez grande quantité de graisse sous-cutanée ;

— elle chemine dans le sang, accrochée aux sérum-albumines — où le taux est toujours faible (L. Thieblot, 1965) (207) — à la « corticosteroid binding globulin » (CBG) et à la transcortine pendant la grossesse ; la progestérone plasmatique commence à monter deux jours avant l'ovulation, est maximum le 15e jour et commence un déclin vers le 22e jour du cycle (J. Neill, 1969) (160) ;

— la concentration de progestérone dans les veines périphériques est le tiers de celle trouvée dans les veines ovariennes et utérines (A. Lurie, 1966) (131).

B. Actions physiologiques

— la progestérone est « sympathicotrope » ;

— les contractions utérines qui se produisent normalement par l'ocytocine ne se produisent pas en présence de progestérone (J. Ufer, 1965) (212) ;

— l'administration de progestérone donne, chez la femme enceinte, un travail hypotone, hypocinétique (P. Dumitresco, 1966) (236) ;

— c'est un produit qui relâche l'utérus, et serait spasmolytique — rendant l'intestin assez atone — les mouvements spontanés utérins et intestinaux sont diminués ou supprimés (L. Gyermek, 1968) (87) ;

— elle a un effet décongestif et anti-spasmodique (P. Magnier, 1965) (132) ;

— selon Czapo, elle cause l'affaiblissement de la musculature de la moitié de l'utérus qui devient réfractaire au stimulus de la distension et à l'action de l'ocytocine (F. Bolot, 1965) (25) ;

— M. Maqueo, 1966 (136), note, au cours du traitement par la progestérone, une incidence directement proportionnelle entre la dose de progestérone, l'œdème du stroma, l'hypervascularisation et l'inflammation vasculaire, au niveau du col des femmes ;

— le « comportement mécanique et électrique du muscle lisse utérin est connu comme étant sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone... les changements du potentiel d'action de la membrane et l'activité du « spike » du myomètre (comme pour tous les muscles lisses), sont plutôt le résultat d'un changement de la perméabilité de K^+ » or, la progestérone chasse le K^+ de la cellule (A. Jones, 1968) (107). Ceci provoquerait une hypotonie ;

— elle augmente le catabolisme et diminue l'anabolisme des protéines (E. Hervey, 1967) (97). Nous avons déjà vu que les œstrogènes augmentent la fabrication des fibres de collagène frailles — qui sont catabolisées rapidement — ; sachant la synergie qui existe entre les deux hormones, nous pouvons en déduire les conséquences, même sur la petite échelle qu'est la paroi veineuse... ;

— elle provoque une rétention d'eau — qui est extra-cellulaire (E. Hervey, 1967) (97) — mais, selon G. Lagrue, 1969 (119), si sa concentration plasmatique est suffisante au moment de « l'hyperproduction physiolo-

gique de l'aldostérone », elle s'opposerait aux effets de l'aldostérone. Par conséquent, on peut en déduire que pour qu'une femme souffre de l'œdème cyclique pré-menstruel, la quantité de progestérone circulante doit donc être basse, ou moyenne ;

— B. Steinetz, en 1959 (297), a constaté que le pré-traitement par les œstrogènes et puis par la progestérone, induisait la formation de relaxine endogène par les utéri de lapin et cobaye ;

— elle n'a pas d'effet sur la fabrication de l'ATP-ase (J.P. Manning, 1965) (134) et (F. Goodall, 1965) (80) ;

— la progestérone bloque la fabrication des MPS (qui interviennent dans la dilatabilité des fibres collagènes) (K. Hall, 1960) (90) et (W. Bo, 1965) (23) ;

— il serait peut-être intéressant de noter que deux auteurs ont remarqué que le produit de dégradation de la progestérone, le prégnanolone, est plus actif « sur la relaxation de l'utérus que la progestérone elle-même, ainsi que sur les mouvements spontanés de l'intestin » (L. Gyermik, 1968) (87) et (P. Dumitresco, 1966) (236) ;

— la progestérone s'oppose aux œstrogènes et diminue la contractilité utérine, et baisse le tonus du myomètre (J. Mandelbaum, 1971) (133).

III. — EFFET DES ŒSTROGENES ET DE LA PROGESTERONE

— « Les modifications gravidiques sur les organes génitaux et sur tout l'organisme reposent, en ordre principal, sur l'action associée des œstrogènes et de la progestérone » (J. Ufer, 1965) (212).

— « Après l'action de la folliculine », la progestérone transforme l'endomètre en type sécrétoire, l'endomètre, qui s'amincit et qui prend un aspect légèrement œdémateux (H. Schmitt, 1957) (184).

— Sur une échelle un peu plus grande, nous voyons le même phénomène se produire au cours de l'œdème cyclique idiopathique pré-menstruel.

— Il existe une synergie avec la progestérone sur le bourgeonnement des alvéoles des glandes utérines (J. Ufer, 1965) (212).

— Les œstrogènes, avec de la progestérone, donneraient une *atonie* des muscles lisses des parois des organes creux (P. Magnier, 1965) (132).

— La stimulation des activités enzymatiques cellulaires que provoquent les œstrogènes est freinée en cas d'*hypo*-lutéinie, (A. Crainicianu, 1965) (40).

— Pendant l'utilisation de grandes doses de progestérone et d'œstrogènes, il y a un hyperfonctionnement des glandes avec une hypervascularisation et un œdème du stroma ; l'œdème serait variable selon la quantité de progestérone (M. Maqueo, 1966) (136).

— La progestérone freinerait les effets des œstrogènes (F. Goodall, 1965) (80).

— R. Aloisio, en 1966 (3), rend responsable des varices une hyperlutéinie qui suiverait une hyperfolliculinie.

— Les œstro-progestagènes de synthèse (OPS) diminuent le tissu élastique au niveau des veines (J. Sternon, 1968) (200).

— Œstrogènes et progestérone ensemble maintiennent la synthèse des enzymes dans le muscle lisse au cours de la grossesse (F. Goodall, 1965) (80).

— La « pilule » anticonceptionnelle serait responsable d'une diminution du flux sanguin, d'une dilatation des veines (des membres supérieurs et des membres inférieurs), thrombose et phlébite. Histologiquement, les altérations provoquées sont les mêmes qu'au cours d'une grossesse (J. Sternon, 1968) (200).

IV. — LA RELAXINE

Dans leur livre, paru en 1929, J. Sicard et L. Gaugier (188) ont soupçonné le rôle joué par le corps jaune dans l'hypotonie veineuse de la grossesse, quand ils ont évoqué la probabilité de l'existence de substances « qui neutralisent l'effet tonique de l'hormone hypophysaire ». Celui-ci produirait une laxité totale de tous les muscles lisses de l'organisme, et qui, bien entendu, se ferait sentir davantage aux membres inférieurs.

Dans la même année, F. Hisaw, « a démontré qu'il y avait une substance élaborée par le corps jaune des cobayes qui entraînait la relaxation des ligaments pelviens ; il nomma cette substance « relaxin » (R. Mahon, 1965) (237). Presque aussitôt, il comprit la difficulté due au fait que la relaxine n'était présente dans le sang qu'en très petites quantités. En raison des effets assez spectaculaires que cette hormone polypeptidique produisait sur la symphyse pubienne et sur l'utérus, les chercheurs se sont bornés à étudier les effets de la relaxine sur l'appareil génital féminin et les articulations pelviennes — là où l'effet de cette hormone était le plus remarquable. En 1950, F. Hisaw (98) a postulé « les effets vus pendant la grossesse pourraient être des adapatations d'une hormone qui a une fonction plus généralisée. Sa fonction primaire (de la relaxine) demeure la question non résolue ».

Etant donnée la coïncidence du moment de la sécrétion de la relaxine au cours du cycle menstruel chez la femme et au cours de la grossesse avec l'exaltation des troubles variqueux — les deux se situant à la phase pré-menstruelle et au début de la grossesse. Nous allons essayer de faire une synthèse de cette hormone trop peu connue en France et aux Etats-Unis, et de voir comment son intrication avec l'état hormonal de la femme peut mener à un phénomène général (dilatations variqueuses) à partir d'un phénomène local (relâchement du tissu conjonctif utérin et des articulations pelviennes). Puisque cette question n'a pas encore été l'objet de postulation

dans la littérature, l'entreprise est peut-être extrêmement hasardeuse. Cependant, l'entre-jeu des trois hormones féminines nous semble très plausible comme explication du mécanisme de cette théorie reconnue, mais non prouvée, de l'étiologie hormonale des varices chez la femme, et, en particulier, au cours de la grossesse. R. Kroc, en 1959 (116), a suggéré « qu'une variété d'hormones influe sur la structure et le fonctionnement du tractus génital, et que quelques effets, qui sont généralement attribués aux stéroïdes ovariens peuvent être dus à l'action de la relaxine ».

A. Mode et lieu de sécrétion et transport

— la relaxine est une hormone polypeptidique ;

— la relaxine est élaborée par différents organes suivant l'échelle d'évolution des différents mammifères : par l'oyaire chez les mammifères inférieurs, par l'utérus et le placenta chez les mammifères supérieurs ;

— chez la femme, donc, elle est sécrétée par l'utérus au cours de la deuxième phase du cycle menstruel et chez la femme enceinte, surtout par le placenta ; chez la femme enceinte, la quantité de relaxine élaborée dans le sang est beaucoup plus importante que chez la femme non-enceinte (G. Dallenbach-Hellweg, 1965) (43) ;

— la relaxine se trouve dans le sang des femmes enceintes dans une quantité beaucoup plus importante pendant la première moitié de la grossesse, et tombe surtout vers le 8^{e} mois (M. Zarrow, 1947) (228) ;

— comme nous l'avons déjà vu, dans la phylogénie des glandes féminines, l'ovaire perd un peu de son prestige, qui est transféré à l'endomètre et au placenta, chez la femme enceinte. Au cours du cycle menstruel, elle est présente surtout dans la *phase lutéale* (G. Dallenbach-Hellweg, 1965) (43).

— il est tout à fait logique que ce soit au cours de la phase lutéale, car, puisque les œstrogènes ont un effet trophique sur l'utérus qui, lui, est le lieu de formation de la relaxine, et aussi, puisque les œstrogènes sont indispensables à l'action de la relaxine par une synergie œstrogènes-progestérone qui potentialise la formation des granulocytes endométriaux, d'après G. Dallenbach-Hellweg, en 1965 (43) et F. Hisaw, en 1950 (98), nous nous attendons à avoir une présence de relaxine dans le sérum surtout après le point culminant de l'action œstrogène-progestéronique ;

— chez la femme à l'accouchement, le corpus luteum en contient 25 GPU/g (S. Nagai, 1966) (58) ;

— avec des anti-corps « marqués », M. Zarrow, en 1966, a trouvé des points d'arrêt de la relaxine (chez la souris) : ovaire, placenta, col, glande mammaire et muscles de la jambe. 87 % à 90 % restent dans le sang associés aux protéines (232) ;

— l'ovaire de la truie gravide produit 700 fois plus de relaxine que chez la truie non-gravide ;

— chez la femme, elle est présente dans la fraction globuline (pseudo-

globuline) du sang et dans les urines. Après injection sous-cutanée, elle est absorbée rapidement (F. Hisaw, 1950) (98) ;

— chez le lapin, la quantité excrétée dans les urines ne dépasse jamais 5 % de la quantité qui se trouve dans le sang (M. Zarrow, 1948) (229) ;

— elle est présente dans le sang dès le début de la grossesse (G. Dallenbach-Hellweg, 1965) (43) ;

— W. Pommerenke, en 1934 (171), a prélevé du sang de femmes dans les premiers mois de la grossesse, qu'il a injecté aux cobayes vierges. Le sang du premier mois produisait déjà l'écartement maximal du « canal pelvien » (ce canal a un diamètre de 11 mm et la tête du fœtus du cobaye mesure 20 mm). Il y a une diminution à partir du 4e mois. Il est peut-être utile de rappeler ici, que les troubles variqueux et la constipation de la femme enceinte sont surtout manifestes dans les premiers quatre mois de la grossesse ;

— la relaxation causée par les œstrogènes seuls se produit d'une manière très distincte de celle de la relaxine : « la séparation de la symphyse pubienne causée par les œstrogènes est due à un remplacement de l'os et du cartilage par du tissu conjonctif fibreux ». La relaxine agit en détruisant le cartilage et le tissu conjonctif provoquant une « dissolution » de la connection entre les deux os (R. Talmage, 1947) (205).

B. Actions physiologiques au niveau de la symphyse pubienne

— Goldthwait et Osgood, en 1909 et Chamberlain, en 1930, avaient remarqué que chez les cobayes vierges, pendant l'œstrus, il y avait une relaxation ligamenteuse périodique (R. Mahon, 1965) (237). La corrélation doit se comprendre également chez la femme ;

— la relaxine agit surtout sur la portion antérieure et médiane de la symphyse — car, c'est la région la mieux vascularisée afin de permettre le contact de la relaxine par voie sanguine (R. Talmage, 1947) (205). Nous nous rappellerons que les œstrogènes sont hyperémiants, par l'intermédiaire de l'histamine ;

— à noter que tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que le prétraitement par les œstrogènes (« priming ») est *indispensable* à l'action de la relaxine. Il est peut-être nécessaire, en partie, pour l'effet vasodilatateur du complexe œstrogènes-histamine, ce qui permettrait à des petites quantités de relaxine de gagner des tissus variés ;

— les réponses après injections de relaxine, sont variables selon les individus et selon l'âge (comme d'ailleurs, le rapport des œstrogènes-progestérone varie) ;

— histologiquement, les grosses fibres du tissu conjonctif sont réduites à de fines ficelles, ou bien sont *fragmentées, d'une manière proportionnelle à la quantité de relaxine*. Ces changements histologiques, plus nets au début, autour des capillaires, commencent à varier autour de la 2e heure

après l'injection, d'une manière discrète, et nettement vers la 4e heure. La répartition du tissu dégradé commence environ 18 heures après l'injection, *mais, le tissu conjonctif qui en résulte est moins bien organisé qu'au* départ (ce qui explique, peut-être, l'aggravation des varices par plusieurs grossesses). En outre, les vaisseaux sanguins de la région (la seule qu'il étudia) deviennent engorgés (œdématiés). Selon F. Hisaw, en 1950 (98), l'écartement augmente avec chaque grossesse. Comme corrélation que nous nous permettons de nous rappeler : les varices de la grossesse s'aggravent après chaque grossesse successive ;

— l'action de la relaxine sur la symphyse pubienne « nous montre que *probablement cette hormone a des fonctions plus généralisées.* La relaxine est trouvée dans le sang des mammifères chez lesquels des modifications de la symphyse pubienne ne sont pas connues. Cela « pourrait indiquer » que chez quelques espèces elle est utilisée pour élargir le tractus génital (R. Talmage, 1947) (205) ;

— « Le premier effet de la relaxine est une dilatation des vaissaux sanguins dans le tissu conjonctif de la symphyse pubienne, suivie d'une imbibition liquidienne, d'une modification de la substance fondamentale et de la dissolution et de l'éclatement de fibres de collagène » (F. Hisaw, 1950) (98) et (B. Steinetz, en 1967) (198). Cette dernière a souligné que cette transformation *s'accompagnait d'une dépolymérisation des MPS acides de la substance fondamentale.*

C. Actions physiologiques au niveau de l'endomètre

C'est à ce niveau que la relaxine a été le plus étudiée :

— « L'action primaire de la relaxine serait de dissoudre le collagène pouvant parfois, aussi inhiber la motilité utérine, selon le pré-traitement par les œstrogènes » (G. Dallenbach-Hellweg, 1965) (43) ;

— la signification physiologique du pré-traitement par les œstrogènes dans ces expériences n'est pas clairement comprise (F. Hisaw, 1967) (99). L'effet vaso-dilatateur de l'histamine et l'augmentation des MPS nous semblent avoir un rôle, mais ce que l'on sait, est *qu'elle favorise l'action de la progestérone, ce qui est majoré par l'administration de relaxine ;*

— le fait que la relaxine maintient son effet deux ou trois semaines après la fin du traitement par les œstrogènes, indique que la relaxine a besoin des œstrogènes uniquement pour le départ et non pour le maintien de son effet (F. Hisaw, 1967) (99).

(Il est à noter que de nombreux auteurs ont essayé de se servir des propriétés de relâchement de la relaxine, en traitant la sclérodermie par exemple, mais ont parfois été déçus. Il est probable que leur déception provient du fait qu'ils ont bien eu la précaution de pré-traiter avec les œstrogènes, mais, ils ont choisi, ce que l'on sait maintenant, comme étant la folliculine la moins efficace pour l'effet de « priming », le Stibœstrol) ;

— au niveau de l'endomètre, « au fur et à mesure que les fibres de collagène se désagrègent, l'affinité pour le PAS diminue » (ce qui indique que les

MPS ont été utilisés dans la désorganisation du tissu conjonctif), la couche circulaire du myomètre (qui, non gravide, n'est pas colorée par le PAS) est fortement PAS^+ à la parturition. Ceci souligne l'activité accrue du stroma endométrial au cours de la grossesse (Th. Fainstat, 1963) (61) ;

— l'œdème suivant le passage d'œstrogènes est exalté par la relaxine et peut être la conséquence d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'une augmentation de la déposition des MPS (K. Hali, 1960) (90) ;

— les œstrogènes stimulent les enzymes cataboliques qui renversent le processus de calcification, induisant l'imbibition de l'eau ;

— l'STH est nécessaire à l'activité des œstrogènes, car l'association des œstrogènes + progestérone + relaxine, n'a pas d'effet chez l'animal hypophysectomisé (en ce qui concerne la relaxine) ;

— l'STH potentialise donc l'augmentation de l'ATP-ase ;

— la progestérone réduit l'activité enzymatique (B. Steinetz, 1967) (198) ;

— la synergie entre œstrogènes et relaxine est surtout nette au niveau de la couche circulaire du myomètre sur l'activité ATP-ase, « synergie suffisamment importante pour stopper l'opposition de la progestérone » ;

— œstrogènes et relaxine donnent une augmentation de l'activité ATP-ase dans la lamina propria du vagin (K. Hall, 1960) (90) ;

— R. Hisaw, en 1950 (98), avait noté la potentialisation des œstrogènes par la relaxine ; (l'augmentation de l'activité ATP-ase s'accompagne d'un *amincissement des fibres collagènes et d'une désorganisation de structure* — ceci rappelle, une fois de nouveau, les rapports histologiques de la paroi veineuse dilatée vus précédemment) ;

— il y a globalement, une diminution relative du muscle lisse et une chute parallèle de la concentration de collagène (K. Hall, 1960) (90) ;

— nous avons déjà vu que la progestérone inhibe les MPS ainsi que l'activité ATP-ase ; ceci nous conduit à penser qu'il y aurait donc, une plus grande facilité chez la femme hypo-lutéinique à devenir variqueuse — surtout s'il y a une hyperfolliculinie relative ;

— G. Dallenbach-Hellweg, 1965 (43), a beaucoup étudié les granulocytes du myomètre qui prolifèrent en fonction de la relaxinémie :

- la progestérone seule les potentialise (ce qui explique que la meilleure dilatabilité du tissu conjonctif a été obtenue par des traitements d'œstrogènes + progestérone + relaxine),
- les œstrogènes seuls les font régresser (est-ce pour cette raison-là, qu'un traitement par les œstrogènes seuls, au cours de la phase pré-menstruelle fait régresser les troubles variqueux,
- ces granulocytes ont une activité métabolique accrue,
- ils ont dans leur cytoplasme des granules qui contiennent la relaxine, ensuite libérée dans le courant sanguin,
- ils varient, bien entendu avec le cycle menstruel,

• et se situent surtout autour des vaisseaux de l'endomètre : la localisation des granulocytes à côté de l'endothélium qui, simultanément s'amincit. Apparemment, les granules sont déversés directement dans le sang tandis que les cellules restent en place ;

— F. Hisaw, en 1967 (99) a expliqué que « leur population dense dans l'endomètre peut expliquer la persistance de l'augmentation de la prolifération endothéliale et de la dilatation vasculaire. Il note *les mêmes effets dans l'endomètre non-gravide après un traitement par les œstrogènes, la progestérone et la relaxine,* quoique « la physiologie du rapport entre ces trois hormones soit inconnue » ;

— la relaxine aurait une action anti-diurétique (F. Hisaw, 1950), (98), mais il ne semble pas y avoir une synergie entre la relaxine et la progestérone en ce qui concerne l'eau (M. Zarrow, 1959) (230) ;

— les différences régionales de réaction à la relaxine semblent être dues à des différences de sensibilité à l'hormone (R. Talmage, 1947) (205), comme pour les autres hormones d'ailleurs ;

— au cours de la gravidité chez la rate, il y a une dilatation progressive du col qui ne peut pas être imputée aux œstrogènes. « L'addition de la relaxine au régime stéroïde a résulté en une chute de collagène de l'ordre de 3 à 6 %. Les œstrogènes donnent une augmentation du poids et de l'eau (avec une chute de collagène et de la force tensile ; la relaxine induit la même chose, mais une augmentation de la dilatabilité est plus importante » (M. Zarrow, 1961) (231) ;

— sur le singe, pendant le premier mois de grossesse, au niveau de l'endothélium des vaisseaux endométriaux, F. Hisaw a noté une dilatation de l'œdème et une hypertrophie. Il y a une prolifération dans les parois veineuses (99). S. Reynolds, en 1949 (175) affirme que ce qui prend lieu au niveau de l'utérus sur une grande échelle, est applicable à la pathologie somatique sur un plus petit plan ! Ces changements dans les parois vasculaires sont sûrement d'origine endocrinienne car, sans œstrogènes, progestérone et relaxine, les changements n'ont pas lieu. La présence d'un tissu préparé par les œstrogènes et la progestérone est favorable à l'expression de la relaxine ;

— en 1947 et 1948, Kathleen Hall (90) a démontré que l'importance de l'effet de la relaxine est proportionnelle au temps de préparation par les œstrogènes (le temps optimum étant de 8 jours) ;

— sur les cols de vaches, C. Eggee, en 1966 (56), a observé qu'au niveau des vaisseaux sanguins de l'utérus, les trois hormones en synergie avaient une histologie semblable à celle de la parturition : activité sécrétoire de la couche épithéliale, au niveau de l'endométrium, il y avait une infiltration modérée intra- et extra-cellulaire. Le lit capillaire était extrêmement dilaté, les fibres du myomètre étaient allongées, séparées et désorganisées, avec une diminution du nombre des cellules musculaires, de leur diamètre et augmentation de leur longueur. Ceci nous rappelle, de nouveau, la description histologique des dilatations variqueuses ;

— l'accueil de glycogène utérin par la relaxine est proportionnel à la quantité d'œstrogènes en pré-traitement ;

— avec la progestérone seule, après l'action œstrogénique, on note une augmentation de la dilatabilité du col, mais cette dilatabilité est beaucoup plus marquée avec l'addition de relaxine (R. Kroc, 1959) (116) ;

— « Un rapport quantitatif existe entre les quantités de relaxine et progrestérone et le degré de potentialisation obtenu » (M. Zarrow, 1959) (230) ;

— ainsi, un des rôles de la relaxine est de dilater le col. Les œtrogènes ne semblent guère jouer un rôle important, hormis celui d'assurer la croissance du tissu. *Mais, les trois hormones ensemble, confèrent la plus grande augmentation d'extensibilité ;*

— pendant la grossesse, il y a une chute de la force tensile, et de la quantité de collagène : l'effet est maximum par l'association des trois hormones (M. Zarrow, 1961) (231). Le même auteur ajoute que le ramollissement du col au cours de la grossesse serait dû à la diminution de la quantité de collagène et à l'augmentation de l'eau ;

— au niveau de l'utérus, la relaxine induit la relaxation, suivie de contractions désorganisées (H. Kupperman, 1959) (117) ;

— la relaxine influe sur la morphologie, la physiologie et la biochimie de l'utérus ; elle déprime les contractions utérines (M. Zarrow, 1959) (230) ;

— la progestérone est connue pour inhiber la relaxation due à la relaxine (R. Kroc, 1959) (116) ;

— le même auteur pense que les changements d'extensibilité sont associés aux changements du contenu de l'eau et des MPS ;

— R. Kroc, 1959 (116), en conclusion, rend responsable de la dilatation, surtout les œstrogènes, suivis de la relaxine, et, assez accessoirement, la présence de progestérone, de laquelle il faut davantage la présence qualitative que la présence quantitative.

Une corrélation que nous nous permettons d'ajouter en «Entre-parenthèses»

Pierre Marie avait remarqué que les acromégales étaient souvent, sinon toujours, des variqueux (L. Gaugier, 1933). R. Tourneur, en 1963 (209), a écrit une hypertrophie mammaire, comme signe accompagnateur de cette maladie. En principe, l'hypertrohie mammaire témoigne d'une synergie entre œstrogènes, suivie de progestérone et complémentée par la relaxine. Comme le constate P. Cassan, l'acromégale est un hyperlaxe ; en effet, les œstrogènes sont connus pour augmenter la laxité ligamentaire, et, encore plus quand ils sont complémentés par la relaxine.

Puisque la prostate est l'homologue embryologique de l'utérus, et puisque l'utérus est, chez la femme le lieu de formation de la relaxine, il serait vraisemblable que l'homologue masculin de la relaxine soit sécrété en faible quantité par la prostate. Nous avons vu que l'STH potentialise les œstrogènes et la relaxine, à une échelle enzymatique. Il nous semble logique de supposer que lorsqu'il y a une augmentation de l'STH, la normo-œstrogénie testiculaire et la normo-relaxinémie prostatique verront leurs effets relaxants, jusqu'alors discrets, exaltés et potentialisés. Ceci nous semble plausible, comme explication de l'incidence quasi-constante de varicose et de l'hyperlaxité ligamentaire chez l'acromégale.

Si ceci est vrai, J.P. Caillé a évoqué la possibilité que la relaxine prostatique soit un des constituants des « prostaglandines ».

A condition que cette hypothèse s'avère, on peut postuler que les varices chez l'acromégale n'apparaîtront que chez le sujet mâle, avant son involution sexuelle.

CONCLUSION

Nombreux sont les facteurs qui interviennent dans le maintien de l'intégrité chimique, anatomique et mécanique de la paroi veineuse.

« L'effet étendu des hormones sur la substance fondamentale du tissu conjonctif n'est pas beaucoup apprécié », car il y a eu trop peu d'étude sur ce sujet, et trop peu d'approfondissement (I. Gersh, 1960) (76).

Il nous paraît probable que, au moment de la puberté, les œstrogènes commencent le processus de dégradation de la paroi veineuse chez les femmes ayant un certain déséquilibre hormonal, que nous grouperons en trois catégories :

1. hyperfolliculinie relative ou vraie, en fonction d'une
2. hypolutéinie relative, mais, surtout vraie,
3. normo, ou hyper-relaxinie.

1. **Hyperfolliculinie,** relative ou vraie : car nous avons pu constater que les œstrogènes peuvent intervenir dans le processus dégradant la paroi vasculaire par les mécanismes suivants :

— effet parasympathicotonique-cholinergique — qui incite une hypotonie des parois vasculaires ;

— effet hypokaliémiant, qui provoque une hypotonie de la paroi vasculaire ;

— effet de son médiateur chimique, l'histamine, sur le calcium en antagonisant celui-ci au niveau de la membrane cellulaire et, par conséquent, privant la cellule de son élément contractile ;

— effet hyper-aldostéronémie par une augmentation de l'angiotensiogène ;

— l'activation des éléments néfastes à l'intégrité des fibres conjonctives saines (MPS et enzymes catabolisantes) ;

— rétention d'eau, cette dernière étant un facteur majeur de l'hyper-extensibilité des tissus de soutien ;

— potentialisation de l'hormone « relaxine », qui relâche le tissu de soutien.

2. **Hypoprogestéronémie,** relative ou vraie, car la progestérone, à des doses fortes, est un antagoniste des effets des œstrogènes, et est sympathicotonique, mais à de faibles doses, ses effets existent, même en synergie avec les autres hormones féminines mais sans aggressivité contre les œtrogènes et la relaxine. Ainsi, elle peut entrer dans le jeu varicogène :

— par son effet propre de rendre atone le muscle lisse ;

— par son effet de potentialiser l'effet de dilatation par la relaxine sur les tissus pré-traités par les œstrogènes ;

— par sa propriété de majorer la rétention d'eau.

3. **Normo ou hyperrelaxinie,** car cette hormone polypeptidique peu exploitée aux Etats-Unis et en France, et jusqu'ici, jamais étudiée en rapport avec les varices, agit en synergie avec les œstrogènes et la progestérone et, est dotée du pouvoir de :

— distendre et désorganiser, voire même causer une « dissolution » du tissu de soutien ;

— dégrader biochimiquement le tissu collagène ;

— dilater les charpentes du tissu de soutien ;

— complémenter les actions enzymatiques des œstrogènes ;

— potentialiser la rétention d'eau.

Nous nous sommes permis de faire de nombreuses corrélations — qu'il fallait faire, puisque cette trilogie n'a pas été étudiée en vue de faire un examen étiologique des varices féminines. Bien entendu, puisque ces hormones sont exaltées par la grossesse, cette pathologie nous semble plus évidente en se rapprochant de cet état. Les corrélations nous semblent justifiables par nos études cliniques des varices chez la femme enceinte et, S. Reynolds, en 1949 (175), affirme que ce qui prend lieu au niveau de l'utérus sur une grande échelle, est applicable à la pathologie somatique sur une plus petite échelle.

Ainsi, nous soutenons les « anciennes » théories qui présageaient l'étiologie hormonale des varices de la grossesse comme étant causée par les trois hormones féminines.

SUMMARY AND CONCLUSION

Numerous facters are concerned with the maintenance of the venous wall integrity.

« The far-reaching effect of hormones on the ground substance of conjunctive tissue is not appreciated sufficiently », because there has been too little study of the subject and too little examination in debth (I. Gersh, 1960) (76).

It seems probable to us that, at the puberty, the œstrogens begin a degradative process of the venous wall on women who have a certain hormone imbalance ; these imbalances we will group in three categories :

1. *Hyper-œstrogenie,* relative or real, which is in function of,

2. *Hypo-progesteronemie,* relative or real, but especially real,

3. *Normo or hyper-relaxinie.*

1. *Hyper-œstrogenie,* relative or real, because as we have seen, the œstrogenes intervene in the degenerative processus of the venous wall by the following mechanisms :

— by their parasympathicotonic-cholinergic effect which incites a lowering of the tonus of the veinous wall ;

— by the hypo-potassic effect which also lowers the venous wall tonus ;

— by the effect of their chemical mediator, histamine, upon the calcium — by antagonising it on the cell membrane level, thereby depriving the cell of her contractile element ;

— their hyper-aldosteronemic effect, by way of a raising angiotensinogene ;

— by an activation of some agressive elements on the connective tissue fibers (MPS and catabolic enzymes) ;

— retaining water, a major facter in tissu extensibility.

2. *Hypoprogesteronemie,* relative and especially real, since, progesterone, at high doses antagonises the effects of œstrogenes, and also is sym-

pathico-tonic. At rather low doses, the effects of this hormone take place, synergizing with the other female hormones but without diminishing their effects. Thus this state can incite varicose veines by :

— it effect of lowering the tonus of smooth muscle ;

— it effect of potentialisation of the dilar effect of relaxin on tissues primed by œstrogens ;

— by it property of increasing the water-retention effect of œstrogens.

3. *Normo or hyper-relaxinie,* since this polypeptidic hormone, little exploited in the U.S. and in France, until now has never been studied in the light of its possible relationship with varicose veines. Working in conjunction with œstrogens and progesterone it acts in the following manner :

— distends and disorganises, even causes a « dissolution » of connective tissue ;

— expands the framework of connective tissue ;

— complements the enzymatic activity of œstrogens ;

— potentiates the retention of water.

We have permitted ourselves to make many correlations — that simply had to be, since this trilogy until now has never been studied in this view, of examining etiologic facters of womens' varicose veines. These correlations seem justifiable and, as says S. Reynolds in 1949 (175), what takes place in the uterus on a large scale is applicable to general pathology on a smaller scale.

Hence, we uphold the older theorys that predicted the hormonal etiology of varicose veines, especially occuring in pregnant women as caused by a synergie of the *three* female hormones.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abramson (D.), Hurwitt (E.) et Lesnick (G.). — Relaxin in human serum as test of pregnancy. *Surg. Gynec. and Obstet.*, 1937, 65, 335-339.

2. Aloisio (R.C.) et Py (A.). — Intérêt de la phlébo-hystérographie chez la femme atteinte de varices. *Angiologie*, XVII-6, 1965, 21-23, nov.-déc.

3. Aloisio (R.C.). — Réflexions sur les récidives de varices d'origine pelvienne chez la femme. *Phlébologie*, 1966, Année XIX (2) : 155-5, avril-juin.

4. Altura (B.) et Zweifach (B.). — Antihistamines and vascular reactivity. *Am. J. Physiol.*, 1965, 209 (3) : 545-49, sept.

5. Altura (B.M.) et Zweifach (B.). — Pharmacologic properties of antihistamines in relation to vascular reactivity. *Am. J. Physiol.*, 1965, 209 (3) : 550-56, sept.

6. Antonowicz et Kodicek. — Dunn nutritional laboratory. *New Sci.*, 1969, 41 (633) : 187, 25 janv.

7. Apter (J.). — Correlation of viscoelastic properties with microscopic structure of collagen, elastin, smooth muscle and intact arteries. *Circulation res.*, 1967, XXI : 901-18, déc.

8. Arcangeli (P.), Digiesi (V.), Arcangeli (A.). — Recherches histologiques sur le mécanisme de formation des hémorragies causées par la stase veineuse chez les hypertendus. *Malattie cardiovascolari*, 1965, VI (4) : 461-85.

9. Arnoldi (C.). — Venous pressure in the leg of healthy human subjects at rest and during muscular exercise in the nearly erect position. *Acta chir. scand.*, 1965, 130 : 570-83, déc.

10. Arsac (M.), Delavierre (Ph.) et Dang (Q. Do). — Documents anatomiques sur les varices des membres inférieurs. *Phlébologie*, 1966, Année XIX (2) : 101-04, avril-juin.

11. Asboe-Hansen (G.). — Le contrôle hormonal du tissu conjonctif. *Internat. rev. connective tissue res.*, 1963, II : 1-3777, Ed. David A. Hall ; Acad. Press., N.Y.

12. Ayer (J.). — Elastic tissue. *Internat. rev. connective tissue res.*, II : 1-3777, 1963, Ed. David A. Hall ; Acad. Press, N.Y.

13. Baillet (J.), Bousquet (M.). — Le tonus artériolaire. *Concours méd.*, 1969, 91 18) : 3747-54, 3 mai.

14. Bassi (G.). — Les varices des membres inférieurs, 1967. Editions Doin, Paris, 2e éd.

15. Bassi (G.). — Du rôle de l'hérédité dans la maladie variqueuse. *Phlébologie*, 1967, Année XX (3) : 295-97, juil.-sept.

16. Bauer (G.). — Remarques sur l'étiologie des veines variqueuses. *Phlébologie*, 1967, Année XX (3) : 217-20, juil.-sept.

17. Baulieu (E.). — Données récentes sur le mécanisme d'action des hormones sexuelles stéroïdes. *Presse méd.*, 1970, 78 (26) : 1177-78, 27 mai.

18. Begattini (U.), Cangi (G.). — Primi risultati ottenuti coll' impiego di « Relaxina » in terapia angiologica. *Il Prog. méd.*, 1962, 18 : 783-85.

19. Bedrak (E.) et Samoiloff (V.). — Aldosterone and oxidative phosphorylation in liver mitochondria. *J. endocrin.*, 1966, 36 : 63-71.

20. Bennett (M.). — The effect of cations on the electrical properties of the smooth muscle cells of the guinea-pig vas deferens. *J. Physiol.* (London) ; 1967, 190 : 465-79, jun.

21. Bernard (I.) et Beauchamps (G.). — Iintérêt de l'emploi des mucopolysaccharidases en gynécologie et en particulier dans le syndrome prémenstruel. *Gaz. Hôp.*, 1969, 2135-40.

22. Bernard (S.). — Potassium : répartition dans l'organisme et régulation. *Rev. méd.*, 1970, 36 : 2117-9, 26 oct.

23. Bo (W.), Smith (S.), Reiter (R.) et al. — The effect of ovarian hormones on the sulphomucopolysaccharides of the uterus. *J. histochem. et cyto-chem.*, 1965, 13 (6) : 461-67, jul.-aug.

24. Bohr (D.) et Johansson (B.). — Contraction of vascular smooth muscle in response to plasma. *Circ. res.*, 1966, 19 : 593-601, sept.

25. Bolot (F.). — Considerations on the role of the corpus luteum and on ovarian and placental hormones secretions during pregnancy. *Maroc méd.*, 1965, 44 : 856-60, déc.

26. Bouquet (M.). — Elastine et élastase. *Concours méd.*, 1970, 92 (23), le 6 juin.

27. Branwood (A.). — La fibroblaste. *Internat. rev. connective tissue res,* 1963, vol. I : 1-3777, Ed. David A. Hall, Acad. Press, N.Y.

28. Brody (T.) et Diamond (J.). — Blocade of the biochemical correlates of contraction and relaxation in uterine and intestinal smooth muscle. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1967, 139 : 772-80, 10 fév.

29. Brown (J.), Fraser (R.), Lever (A.) et al. — *Potassium et concentration* de la renine plasmatique au cours de l'hyperaldostéronisme primaire. *Path.-Biol.*, 1969, vol. 16 (9-10) : 555-57.

30. Brownlee (G.). — The use and abuse of vasodilator drugs. *Angiology*, 1966, 17 (3) : 186-91, march.

31. Burgen (A.) et Spero (L.). — The action of acetylcholine and other drugs on the efflux of potassium and rubidium from smooth muscle of the guinea-pig intestine. *Br. J. Pharmac.*, 1968, 34 : 99-115, sept.

32. Caderas de Kerleau (J.), Durand (G.), Catayee (G.) et al. — Recherches histochimiques sur le muscle utérin : la glucose-6-phosphatase. *Gyn. obstétr.* (Paris), 1968, 67 (3) : 307-312.

33. Carron (C.). — Contribution to the study of the relations between movements of calcium. *J. physiol.* (Paris), 1967, 50 (Suppl. 17) : 1-94, janv.-fév.

34. Cecil (H.), Bitman (J.), Wrenn (T.). — Effect of histamine and estrogen on the glycogen content of the rat uterus. *Endocrin.*, 1964, 74 (5) : 701, mai.

35. Cecil (H.), Hannum (J.) et Bitman (J.). — *Quantitative characteristi*zation of uterine vascular permeability changes with estrogen. *Amer. J. physiol.*, 1966, 211 : 1099-1102, nov.

36. Chou (C.) et Emerson (T.). — Local effects of Na^+, K^+, Mg^{++} and Ca^{++} on vascular resistances in the dog liver. *Am. J. physiol.*, 1968, 25 (5) : 1102-06, nov.

37. Coe (J.), Detar (R.) et Bohr (D.). — Substrates and vascular smooth muscle contraction. *Am. J. Physiol.*, 1966, 5 : 216-21, déc.

38. Courrier (R.). — Interactions between estrogens and progesterone. *Vitamines and hormones,* 1950, VIII, Acad. Press Inc. N.Y., Ed. by R. Harris and K. Thimann.

39. Cox (J.), Platts (M.), Horn (M.) et al. — The effect of aldosterone on sodium and potassium distribution in man. *J. endocrin.*, 1966, 36 : 103-14.

40. Crainicianu (A.). — Les œstrogènes en thérapeutique obstétricale. *Rev. franç. gynéc. obstét.*, 1965, 60 : 685-99. nov.

41. Crelin (E.). — The effects of estrogen and relaxin on the public symphysis and transplanted ribs in mice. *Anat. reg.*, 1954, 118 : 381.

42. Cullen (B.), Harkness (R.). — Effects of ovariectomy and of hormones on collagenous framework of the uterus. *Am. J. physiol.*, 1964, 206 : 621-27.

43. Dallenbach-Hellweg (G.), Battista (J.), Dallenbach (F.). — Immunohistological and histochemical localisation of relaxin in the metrial gland of the pregnant rat. *Am. J. anat.*, 1965, 117 : 433-444.

44. Dallenbach-Hellweg (G.), Dawson (A.) et Hisaw (F.). — The effect of relaxin on the endometrium of monkeys. Histological and histochemical studies. *Am. J. anat.*, 1966, 119 : 61-78.

45. Davies (B.), Withrington (P.). — The effects of prostaglandins E1 and E2 on the smooth muscle of the dog spleen and on it's responses to catecholamines, angiotensin and nerve stimulation. *Br. J. pharmac. chemother.*, 1967, 32 : 136-44.

46. Debray (Ch.) et Cerf (M.). — La lithogenèse biliaire, II-Hypothèses pathogéniques. *Presse méd.*, 1968, 76 (26) : 1267-70, mai.

47. De Gennes (J.L.), Turpin (G.) et Truffert (J.). — Thrombose de la carotide interne droite sous traitement contraceptif continu par l'acétate de chlormadione chez une femme de 28 ans. *Presse méd.*, 1971, 79 (8) : 355-56, 13 fév.

48. Delaunay (A.), Bazin (S.). — Le collagène, I. Etat naturel, chimie, physique, métabolisme. *Presse méd.*, 1969, 77 (15) : 547-49, 26 mars.

49. Delaunay (A.), Bazin (S.). — Le collagène, II. Réparation et rôle du collagène chez les animaux et l'homme. *Presse méd.*, 1969, 77 (20) : 755-56.

50. Detar (R.) et Bohr (D.). — Adaptation to hypoxia in vascular smooth muscle. *Fed. proc.*, 1968, 27 (6) : 1416-19, nov.-déc.

51. Dickey (R.), Carter (W.), Besch (P.). — Effect of posture on estrogen excretion during pregnancy. *Am. J. obstet. et gynec.*, 1966, 96 (1) : 127-30, sept. 1.

52. Douglas (W.), Kanno (T.) et Sampson (S.). — Influence of the ionic environnement on the membrane potential of adrenal chromaffin cells and on the depolarizing effect of acetylcholine. *J. physiol.*, 1967, 191 : 107-21.

53. Dumont (M.). — Action du 141 M.D. (Dicynone) sur la résistance capillaire et les troubles veineux des femmes enceintes (Nouveautés thérapeutiques). *Lyon méd.*, 1966, 215 : 1107-1116, 17 avril.

54. Dupont (B.), Pony (J.), Le Bihan (G.) et al. — Maladie phlébothrombosante et magnésium. *Sem. Hôp. Paris*, 1969, 45 (48) : 3048-3054.

55. Dongen (C.) Van et Marshall (J.). — Effect of various hormones on the milk ejection response of tissue isolated from the rat mammary gland. *Nature* (London), 1967, 213 : 632-3, 11 fév.

56. Eggee (C.) et Dracy (A.). — Histological study of effect of relaxin on the bovine cervix. *J. Dairy Sci.*, 1966, 49 (9) : 1053-7, sept.

57. Eisenfteld (A.) et Axelrod (J.). — Selectivity of estrogen distribution in tissues. *J. pharmac. exp. therapeut.*, 1965, 150 (3) : 469-75, oct.-déc.

58. Elden (H.). — Physical properties of collagen fibers. *Int. rev. connec. tissue res.*, 1968, 4 : 283-348.

59. Evans (J.). — Relaxin (releasin) therapy in diffuse progressive scieroderma. *Ama. arch. derm.*, 1959, 79 (2) : 150-58, fév.

60. Fainstat (Th.). — Extracellular studies of uterus. I : Disappearance of the discrete collagen bundles in endometrial stroma during various reproductive states in the rat. *Am. J. anat.*, 1963, 112 : 337-50.

61. Fainstat (Th.). — Extracellular studies of uterus. II : Regeneration of collagen bundles in utcrine stroma after parturition. *Am. J. anat.*, 1963, 112 : 371-77.

62. Faure (M.) et Epfelbaum (R.). — Anatomie pathologique des veines saphènes variqueuses. *Phlébologie*, 1966, année XIX (2) : 115-119, avril-juin.

63. Fegan (W.) et Fitzgerald (D.). — The diagnosis and treatment of venous insufficiency in pregnancy. *J. obstet. gynec. Brit. Cwlth*, 1966, 73 : 222-25, april.

64. Fegan (W.) et Lambe (R.). — Steroid hormones and varicose veins. *Lancet*, 1967, 2 : 1070-71, 18 nov.

65. Faucon (G.). — Reactions to catecholamines of various vascular regions and vasomotor tonus. *Therapie*, 1965, 20 : 1281-95, sept.-oct.

66. Felberg (W.) et Miles (A.). — Regional variations of increased permeability of skin capillaries induced by a histamines liberator and their relation to the histamine content of the skin. *J. physiol.*, 1953, 120 : 205-13.

67. Ferrey (G.). — La médiation chimique dans les mécanismes nerveux de commande et de transmission. *Internat.*, Dossier Spécial, 12-1969.

68. Franchimont (P.). — Le dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance humaine. *Cah. méd. Lyon*, 1968, 44 (9) : 887-898.

69. Gaddum (J.), Halpern (B.), Whelan (R.) et al. — Ciba foundation symposium on histamine. Ed. G. Wolstenhdme and C. O'Connor, London, 1956.

70. Gajdos (A.). — The prostaglandins and their biologic effects. *Presse méd.*, 1968, 76 : 513-6, 2 mars.

71. Gaugier (L.). — Quelques remarques cliniques au sujet de l'étiologie des varices. Rôle des glandes génito-hypophysaires. *Presse méd.*, 1926, 92 : 1-11, 17 nov.

72. Gaugier (L.). — Un élément capital dans la thérapeutique et la pathologie des veines : la notion de fragilité veineuse. *Presse méd.*, 1929, 42 : 1-8, 25 mai.

73. Gaugier (L.). — Sémiologie du système veineux. *Nouveau traité de médecine*, 1933, Fais. X, Cœur et Vaisseaux.

74. Gautron (G.). — L'insuffisance veineuse et son traitement externe. *Vie méd.*, 1970, 20 (4) : 3095-97, mai.

75. Gerova (M.), Gero (J.) et Dolezel (S.). — Mecanisms of sympathetic regulation of arterial smooth muscle. *Experentia*, 1967, 23 (8) : 639-40, 15 août.

76. Gersh (I.) et Catchpole (H.). — The nature of ground substance of connective tissue. *Connective tissue ground substance, perspectives in biology and medecine*, 1960, hiver, 282-319.

77. Giarman (N.) et Reit (E.). — An effect of histamine on the nictitating membrane of the cat : potentiation of the actions of adrenaline, noradrenaline and acetylcholine. *Brit. J. pharmacol.*, 1967, 29 : 168-80, fév.

78. Godart (S.). — La circulation lymphatique de la peau. *Rev. méd.*, 1969, 9 : 549-556, mars.

79. Godfraind (T.) et Burton (J.). — The action of ouabain on net sodium and potassium changes during acetylcholine action on smooth muscle. *Arch. int. pharmacodyn.*, 1967, 168 : 482-4, août.

80. Goodall (F.). — Degradative enzymes in the uterine myometrium of rabbits under different hormonal conditions. *Arch. biochem. et biophysics*, 1965, 112 : 403-10.

81. Goodman (H.). — Proposed mode of action of histamine. *Nature*, 1968, 219 : 1053, 7 sept.

82. Gorski (J.) et Morgan. — Œstrogen effects on uterine metabolism : reversal by inhibitors of protein synthesis. *Biochim. biophys. acta*, 1967, 149 : 282-87.

83. Graham (E.) et Dracy (A.). — The effects of relaxin on the cow's cervix. *J. dairy sci.*, 1952, 35 : 499.

84. Green (J.). — Binding of some biogenic amines in tissues. *Avanc. pharmacol.*, 1962, 1 : 349-422.

85. Gutknecht (J.). — Salt transport in valonia : inhibition of potassium uptake by small hydrostatic pressures. *Science*, 1968, 160 : 68-70, 5 avril.

86. Gruffaz (J.). — La méthode de van der Molen dans le traitement des lymphœdèmes des membres inférieurs. *Presse méd.*, 1968, 76 (22) : 1059-61, 4 mai.

87. Gyermek (L.). — Effects of pregnanolone and progesterone. *Lancet*, 1968, 2 : 1195, 30 nov.

88. Hach (W.). — Etiology and pathogenesis of primary varicose veins. *Deutsch med. Wschr.*, 1967, 92 : 1400-04, 4 août.

89. Hall (G.) et Sackner (M.). — Inactivation of endogenous vasodilator material ; a detoxification process of the lung. *J. Appl. physiol.*, 1966, 21 (3) : 923-27, mai.

90. Hall (K.). — Modification by relaxin of the response of the reproductive tract of mice to oestradiol and progesterone. *J. endocrin.*, 1960, 20 : 355-64.

91. Hardillier (J.) et Leau (D.-J.). — Hérédité des varices chez l'adolescent. *Phlébologie*, 1967, Année XX (3) : 299-301. Juil.-sept.

92. Harkness (R.). — Connective tissues of the reproductive tract. *Internat. rev. of connective tissue res. II*, 1963. Ed. by David A. Hall, Acad. Press, N.Y.

93. Harris (E.) et Dam (K.) van. — Changes of total water and sucrose space accompagnying induced ion uptake or phosphate swelling of rat liver mitochondria. *Biochem. J.*, 1968, 106 : 759-66.

94. Hava (M.) et Helfert (I.). — Steroid blocking effect on smooth muscle contraction. *Arch. int. pharmacodyn.*, 1967, 166 (1) : 79-86.

95. Helfman (M.), Bibby (B.). — Effect of tension on lysis of collagen. *Proc. soc. exp. biol. méd.*, 1967, 126 : 561-2, nov.

96. Henneman (Dor.). — Effect of estrogen on in vivo and in vitro collagen biosynthesis and manuration in old and young guinea-pigs. *Endocrin.*, 1968, 83 : 678-90.

97. Hervey (E.) et Hervey (G.). — The effects of progesterone on body weight and composition in the rat. *J. endocrin.*, 196 , 37 (4) : 361-84, avril.

98. Hisaw (F.) et Zarrow (M.). — The physiology of relaxin. *Vitamines and hormones*, 1950, 8 : 151-78. Ed. by R. Harris and K. Thimann, Acad. Press Inc., N.Y.

99. Hisaw (F.), Hisaw (F.) Jr et Dawson (A.). — Effects of relaxin on the endothelium of endometrial blood vessels in monkeys (Macaca Mulatta). *Endocrin*, 1967, 8 1(2) : 375-85, août.

100. Holden (R.). — Vascural reactions of the uterus of the immature rat. *Endocrin.*, 1939, 25 : 593-56, oct.

101. *Horizons médicaux.* Hyperfolliculinie, 1970, 172 : 25-28, mai.

102. Hooff (A.) van den. — Histological phenomena associated with collagen transformation and breakdown processes. *Acta morphological neerlando-scandinavica*, 1962, 5 : 101-16.

103. Hruza (Z.) et Hlavackova (V.). — Effect of decalcification on chemical contraction and relaxation of collagen fibers. *Gerontologia*, 1967, 18 : 246-52.

104. Hudgins (P.) et Weiss (G.). — Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induced by norephinephrine, histamine and potassium. *J. pharm. and exper. ther.*, 1967, 159 (1) : 91-97.

105. Jensen (E.), Jacobson (H.). — Estrogen captation by extra-genital tissues. *Rec. progr. hormone*, 1962, 18 : 387.

106. Johansen (K.), Reite (H.). — Effects of acetylcholine and biogenic amines of pulmonary smooth muscle in the African Lungfish, protopterus aethiopicus. *Acta physiol. scand.*, 1967, 71 : 248-52.

107. Jones (A.). — Influence of oestrogen and progesterone in electrolyte accumulation in the rabbit myometrium. *Proc. of physiol. soc.*, 1968, 22 (23) : 19P-20P, mars.

108. Kahlson (G.) et Rosengren (E.). — Histamine. *Ann. rev. pharm.*, 1965, 5 : 305-17.

109. Kapeller-Adler (R.). — The effect of sex hormones on histaminase. *Ciba Foundation symposium-histamine*, 1956, G. Wolstenholme, Ed.

110. Keatinge (W.). — Besoins ioniques pour le potentiel d'action artéril. *J. physiol. (London)*, 1968, 194 : 169.

111. Kinsley (W.), Mataley (M.), Jeit (H.) et al. — Différence de sensibilité veineuse et artérielle pour le dihydroergocristine. *Circ. res.*, 1958, 6 : 20.

112. Konold (P.), Gaber5 (G.) et Brecht (K.). — The antagonisme of potassium and catecholamines on the vascular tone of isolated arterial segments. *Experientia*, 1968, 24 (7) : 692, 8 mars.

113. Konold (P.), Gebert (G.) et Brechi (K.). — The mechanical response of isolated arteries to potassium. *Experientia*, 1968, 24 (3) : 247-8, 15 mars.

114. Kontos (H.) et al. — Vasodilator effect of hypercapnic acidosis in human forearm blood vessels. *Am. J. Physiol.*, 1968, 215 : 1403-5, déc.

115. Kosterlitz (H.) et Cowie (A.). — Some aspects of transmission at the nerve-smooth muscle junction in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *Am. J. dig. dis.*, 1968, 13 (5) : 415-420, mai.

116. Kroc (R.), Steinetz (B.) et Beach (V.). — The effects of estrogens, progestagens and relaxin in pregnant and non-pregnant laboratory rodents. *Ann. N.Y. Acad. sci.*, 1959, 75 : 942-980.

117. Kupperman (H.), Rosenburg (D.) et Cutler (A.). — Relaxin in dysmennorrhea and it's effect in vitro upon muscular contraction. *Ann. N.Y. Acad. sci.*, 1959, 75 : 1003-10.

118. Kuriyama (H.), Osa (T.) et Toida (N.). — Nervous factors influencing the membrane activity of intestinal smooth muscle. *J. physiol.* (London), 1967, 191 : 257-70, jul.

119. Lagrue (G.), Weil (B.), Laval-Jeautet (M.) et al. — Entretiens de Bichat-Médecine. *Concours méd.*, 1969, 91 (18) : 3871, 3 mai.

120. Lagrue (G.), Menard (J.), Weil (B.). — Le syndrome d'œdèmes cycliques idiopathiques et son traitement. *Concours méd.*, 1970, 34 : 5877-81, 27 juin.

121. Lapasset (J.), Lesbre (J.-Ph.). — Vasomotricité de la grande circulation. *Rev. méd. Toulouse*, 1969, s.v., 450-70.

122. Lary-Jullien (C.) et Lary (A.). — Traitement hydrominéral des grosses jambes à Barbotan-les-Thermes (Gers). *Phlébologie*, 1967, Année XX (2) : 153-57, avril-juin.

123. Latarjet (J.). — Répartition du potassium dans l'organisme et sa régulation. *Internat.* Dossiers du Laboratoire Specia, 1970, 14.

124. Legrand (Y.). — Plaquettes et structures du vaisseau. *Presse méd.*, 1970, 78 (15) : 721-23, 25 mars.

125. Lenriot (J.). — Nos connaissances sur la circulation lymphatique. *Presse méd.*, 1968, 76 (32) : 1597-99, août-sept.

126. Levier (R.), Spanziani (E.). — The effects of estradiol on the occurrance of mast cells in the rat uterus. *Exper. cell. res.*, 1966, 41 : 244-52, fév.

127. Levy (J.), Michel-Ber (E.). — Contribution à l'étude des cholinergiques et cholinolytiques centraux et périphériques. *Thérapie*, 1967, 22 : 71-85, janv.-fév.

128. Loeven W. — The enzymes of the elastase complex. *Internat. rev. connective tissue res.*, 1963, 1 : 1-3777, Ed. Davis A. Hall, Acad. Press, N.Y.

129. Logic (J.), Krotziewski (A.), Koppins (A.) et al. — Negative inotropic effects of K^+ : it's modification by Ca^{++} and acetylstrophanthidin in dogs. *Am. J. physiol.*, 1968, 215 : 1422.

130. Lowther (D.). — Chemical aspects of collagen fibrillogenesis. *Internat. rev. connective tissue res.*, 1963, 1-3777, Ed. David A. Hall, Acad. Press, N.Y.

131. Lurie (A.), Reid (D.) et Villee (C.). — The rold of the foetus and placenta in maintenance of plasma progesterone. *Am. J. obstet. and gynec.*, 1966, 96 (5) : 670-73, 1er nov.

132. Magnier (P.). — Le syndrome hépato-vésiculo-ovarien dans la maladie des œstrogènes. *Gynéc. prac.*, 1965, 4 : 325-65.

133. Mandelbaum (J.). — Métabolisme et action physiologique des hormones progestatives. *Rev. méd.*, 1971, 10 : 555-60, 8 mars.

134. Mannng (J.), Steinetz (B.), Butler (M.) et al. — The effect of steroids and relaxin on acid phosphatase in the pubic symphysis of the ovariectomized mouse. *J. endocrin.*, 1965, 33 : 501-06, nov.

135. Manning (J.), Steinetz (B.) et Priester (S.). — Lack of effect of relaxin or steroids on the histology of the mouse parathyroïd gland. *Anat. rec.*, 1965, 153 : 225-31, nov.

136. Maqueo (M.), Azuela (J.) et Claderon (J.). — Morphology of the cervix in women treated with synthetic progestins. *Am. J. obstet. and gynec.*, 1966, 96 (7) : 99-97, déc. 1.

137. Marmasse (J.). — Chauffage par le sol et varices. Faut-il ouvrir un débat public à la Société Française de Phlébologie. *Phlébologie*, 1966, Année XIX (1) : 55-63, janv.-mars.

138. Marteau (J.). — Les varices chez les hémocliasiques. *Phlébologie*, 1966, Année XIX (3) : 213-15, juil.-sept.

139. Mathews (M.) et Decker (L.). — The effect of mucopolysaccharide-proteins on fibril formation from collagen solutions. *Biochem. J.*, 1968, 109 : 517-26.

140. Matis (P.) et Mayer (W.). — Traitement des troubles circulatoires veineux périphériques. *Phlébologie*, 1968, Année XXI (1) : 83-91, janv.-fév.

141. Matsuda (T.), Hata (F.) et Yoshida (H.). — Stimulatory effect of Na^+ and ATP on the release of acetylcholine from synaptic vesicles. *Biochem. biophys. acta*, 1968, 150 : 739-41, 11 juin.

142. Marquand (J.), Aillet (J.). — Un cas exceptionnel d'hémorragie digestive haute par rupture de varice duodénale sans signes évidents d'hypertension portale. *Mém. Acad. Chir.*, 1967, 93 : 155-8, 1er fév.

143. Massel (T.). — Lower extremity varicosis originating from the pelvis. *Angiology*, 1966, 17, 121-6, fév.

144. McCausland (A.), Hyman (C.), Winsor (T.) et al. — Venous distensibility during pregnancy. *Am. J. obstet. and gynec.*, 1961, 81 (3) : 472-79, mars.

145. McClintock (J.) et Zarrow (M.). — Biological characteristics of an antibody to relaxin. *J. endocrin.*, 1966, 36 : 369-75.

146. Mellander (S.), Johansson (B.), Gray (S.) et al. — The effects of hyperosmolarity on intact and isolated vascural smooth muscle. Possible role in exercise. *Angiologica* (Basel), 1967, 4 : 310-22.

147. Menard (J.), Meyer (P.), Floret (E.) et al. — Variations du système renine-angiotensine-aldostérone et de l'hormone anti-diurétique induites en cinq jours par un contraceptif. *Presse méd.*, 1970, 78 (9) : 415-19, 21 fév.

148. Merlen (J.F.), Coget (J.). — Evaluation critique des données de la mesure de la résistance capillaire. *Rev. méd.*, 1966, 985-989, nov.

149. Metzger (M.). — Le chirurgien devant l'état puerpéral, 1936, Hartmann Masson et Cie. 120, bd Saint-Germain, Paris-VI[e].

150. Miatello (V.), Moledo (D.) et Morelli (D.). — Effect of relaxin on glomerular filtration rate, asotemia and arterial hypertension in patients with pyelonephritis and other chronic nephropathy. Second internat. congress of nephrology, abstracts, Prague, 1963, p. 115.

151. Molen (H.) van der, Runnebaum (B.). — Progesterone in the human preovulatory period of the menstrual cycle. *Clin. endocrin.*, 1965, 25 : 170.

152. Molen (H.) van der. — Changes in the skin elasticity and their significance for the patholgenesis of phlebopathies. *Zbl. phlebol.*, 1966, 5 : 75-82, 15 mai.

153. Molen (H.) van der. — Etude clinique et histopathologique des vergetures et de diverses autres qualités de la peau des varqueux. *Phlebologie*, 1966, Année XIX (2) : 109-14, avril-juin.

154. Molen (H.) van der. — La varicose estelle une maladie héréditaire conditionnée par le somatotype endocrinologique. *Phlebologie*, 1967, Année XX 3) : 241-54, juil.-sept.

155. Mongar (J.) et Whelan (R.). — Histamine release by adrenaline and D-Tubocurarine in the human subject. *J. Physiol.*, 1953, 120 : 146-54.

156. Mongar (J.). — Histamine-releasing activity. Ciba Foundation Symposium-Histamine, G. Wolstenholme, Ed. 1956.

157. Moriconi (A.) et al. — The cholinesterase activity of the rat uterus. *Boll. soc. ital. biol. sper.*, 1966, 42 : 970-72, 15 août.

158. Nagai (S.) et Tahoku. — Regulation of relaxin secretion. *J. Exp. Méd.*, 1966, 90 : 219-32.

159. Neidle (E.), Turetzky (S.) et Mauss (E.). — Reversible nature of atropine blockade of acetylcholine in vascular beds. *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1968, 129 : 527-30.

160. Neill (J.), Johansson (E.), Knobil (E.). — Patterns of circulating progesterone concentrations during the fertile menstrual cycle and the remainder of gestation in the rhesus monkey. *Endocrin.*, 1969, 84, 45-48.

161. Oliver (M.). — La microcirculation. *En bref*, 1970, 9-11, janv.

162. Oliver (R.). — Spinal varicosis complicated by pregnancy. *Am. J. Obstet. and Gynec.*, 1966, 94 : 258-60, 15 janv.

163. Ossi (L.). — The metabolism of collagen. *Acta endocrin.* (Kobenhaven), 1967, 56 (Suppl. 120) : 1-86.

164. Page (I.). — Neural and humoral control of blood vessels. Ciba Foundation Symposium, 1954.

165. Paton (W.). — Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol. rev.*, 1957, 9 : 269-328.

166. Perkoff (G.), Salhanick (H.), Zarrow (M.) et al. — Effects of administration of relaxin to human subjects. *J. Clin. endocrin. metab.*, 1954, 14 : 531-39, mai.

167. Perl (E.) et Catchpole (H.). — Effect of estrogen and relaxin on the connective tissue of the public symphysis. *Fed. proc.*, 1949, 8 : 126-27.

168. Peter (R.). — Hormones and the cytoskeleton. *Nature*, 1956, 177 : 426, 3 mars.

169. Pfleiderer (A.). — The action of oestradiol and histamine on the site of nidation in the rabbit. *Acta endocrin.* (Kobenhaven), 1965, 50 : 497-511, déc.

170. Philbert (M.). — La migraine endocrinienne, existe-t-elle ? *Vie médicale*, 1970, 4 : 1791-96, 12 mars.

171. Pommerenke (W.). — Experimental ligamentous relaxation in the guinea-pig pelvis. *Amer. J. Obstet. and Gynec.*, 1934, 27 : 708-13.

172. Puszkin (E.), Jerushalm (Z.). — Effect of connective tissue and collagen on platelet lactate production : role of acid mucopolysaccharide. *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1968, 129 : 346-51, nov.

173. Ramachandran (G.). — Molecular structure of collagen. *Internat. rev. connective tissue res.*, 1963, 1 : 1-3777, Ed. David A. Hall, Acad. Press, N.Y.

174. Rappaport (R.), Wil (B.). — Hyperaldostéronisme primaire. *Concours méd.*, 1969, 91 (21) : 4417-23, 24 mai.

175. Reynolds (S.). — Physiology of the uterus, 1949, Paul B. Hoeber Inc., N.Y.

176. Rigby (B.), Bloch (R.) et Mason (P.). — The behavior of collagen in diseases affecting connective tissues. *J. Aust. med. assoc.*, 1966, 1 (2) : 46-51, 8 janv.

177. Riley (J.), West (G.). — The presence of histamine in tissue mast cells. *J. Physiol.* (London), 1953, 120 : 528.

178. Rivero (O.), Calnan (J.), Dreis (N.) et al. — Experimental peripheral lympho-venous communications. *Brit. J. Plast. Surg.*, 1967, 20 : 124-33, avril.

179. Roberts (S.) et Szego (Cl.). — Steroid interaction in the metabolism of reproductive target organs. *Physiol. rev.*, 1953, 33 : 593-629, oct.

180. Rogers (K.). — Levels of ($Na^+ + K^+$)-Activated and Mg^{++}-activated ATP-ase activity in bovine and feline corneal endothelium and epithelium. *Biochim. biophys. acta*, 1968, 163 : 50-56, août.

181. Saba (G.) et Sandoli (A.). — Variazoni della colinesterasi plasmatica in gravidanza, éd. in puerperio. *Minerva anest.*, 1965, 31 : 687-89, déc.

182. Salomon-Bernard (Y.). — Les gonadotrophines en gynécologie. *Gaz. méd.*, 1969, 1945-63.

183. Schayer (R.). — Histamine and circulatory homeostasis. *Fed. prog.*, 1965, 24 : 1295-97, nov.-déc.

184. Schmitt (H.). — Eléments de pharmacologie, 1957. Editions Médicales Flammarion, Paris-VI^e, 2^e éd.

185. Schmitt (H.). — Modifications des effets hypertenseurs de l'angiotensine. *Arch. int. pharmacodyn.*, 1968, 171 (1) : 31-41.

186. Schoop (W.), Emmrich (J.) et Weissleder (H.). — Phlebographische untersuchungen über pulsatorische scwankungen des venösen blutstromes. *Médecine audio-vision*, 1966, V (4) : 216-21, déc.

187. Schibata (S.), Carrier (O.) Jr. Frankenheim (J.). — Effect of chlorpromazine, dibenamine and phenoxy-benzamine on the contractile response of taenia coli to potassium, acetylcholine, angiotensin and barium. *J. pharm. exp. therapeut.*, 1968, 160 (1) : 106-11.

188. Sicard (J.) et Gaugier (L.). — Traitement des varices. Série de *Médecine et chirurgie pratiques*, 1929, Masson et Cie, Editeurs, 2^e éd.

189. Siiteri (P.) et Mac Donald (P.). — Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J. clin. endocrin.*, 1966, 26 : 751-61, juil.

190. Sicuteri (F.), Fanciullacci (M.), Del Bianco (P.). — Alpha and beta adrenergic receptors in human veins ; activity of a new beta-blocking agent. *Med. pharmacol. exper.*, 1966, 15 : 73-78.

191. Smith (Q.) et Allison (D.). — Changes of collagen content in skin, femur and uterus of 17-β-estradiol benzoate-treated rats. *Endocrin.*, 1966, 79 : 486-92, sept.

192. Somlyo (A.) et Somlyo (A.). — Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *J. pharmacology and exper. therapeut.*, 1968, 159 (1) : 129-45, janv.

193. Somlyo (A.) et Somlyo (A.). — Effect of angiotensin and beta-adrenergic stimulation on venous smooth muscle. *Am. heart J.*, 1966, 71 : 568-70, avril.

194. Sparrow (M.) et Simmonds (W.). — The effect of bile salts on contractility and calcium depletion of polarized and depolarized smooth muscle. *J. of pharmacol. and exper. therapeut.*, 1965, 150 (2) : 208-15, oct.-déc.

195. Spaziani (E.) et Szego (C.). — The influence of estradiol and cortisol on the uterine histamine of the ovariectomized rat. *Endocrinol.*, 1958, 63 : 669-772.

196. Spaziani (E.). — Relationship between early vascular responses and growth in the rat uterus, stimulation of cell division by estradiol and vasodilating amines. *Endocrin.*, 1963, 72 (2) : 180-91, fév.

197. Steinetz (B.), Beach (V.) and Kroc (R.). — The physiology of relaxin in laboratory animals. *Rec. prog. in endocr. of reprod.*, 1959, Editeur C.W. Lloyd, New York Acad. Press, pp. 389-427.

198. Steinetz (B.) et Manning (J.). — Influence of growth hormone steroids and relaxin on acid phosphatase activity of connective tissue. *Proc. soc. exp. biol. méd.*, 1967, 124 : 180-4, janv.

199. Stemmer (R.). — Deuxième loi de Starling et œdèmes des membres inférieurs. *Phlébologie*, 1966, Année XIX (4) : 267-76, oct.-déc.

200. Sternon (J.), Franken (L.) et de Coster (A.). — Contraceptifs oraux et manifestations thrombo-emboliques veineuses et artérielles : à propos de 4 observations. *Acta cardiol.* (Brux.), 1968, 2313 : 263-72.

201. Sutherland (E.), Rall (T.). — The relation of adenosine-3', 5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones. *Pharmacol. rev.* (Baltimore), 1960, 12 : 265-99.

202. Szego (Cl.) et Lawson (D.). — Influence of histamine on uterine metabolism : stimulation of incorporation of radio-activity from amino acids into proteins, lipids and purines. *Endocrin.*, 1964, 74 (2) : 372-81, mars.

203. Szego (Cl.) et Gitin (E.). — Ovarian histamine depletion during acute hyperaminic response to luteinizing hormone. *Nature*, 1964, 201 : 682-84, 15 fév.

204. Szego (Cl.). — Role of histamine in mediation of hormone action. *Fed. prog.*, 1965, 24 : 1343-49, nov.-déc.

205. Talmage (I.). — A histological study of the effects of relaxin on the symphysis pubis of the guinea-pig. *J. exp. zool.*, 1947, 106 : 281-97.

206. Tepperman (J.) et Tepperman (H.). — Some effects of hormones on cells and cell constituents. *Pharmacol. rev.*, 1960, 12 : 301-53, Baltimore, Md.

207. Thieblot (L.). — Métabolisme et actions physiologiques des hormones progestatives, Etudes médicales. *Internat. biol.*, 1965, 163-67, juil.-août-sept.

208. Tomita (T.). — Spike propagation in the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli. *J. Physiol.*, 1967, 191 : 517-27, août.

209. Tourneur (R.). — Aspects cliniques de l'acromégalie. *Rev. pract.*, 1963, XIII (28) : 3355-63.

210. Tucek (S.) et Koudelkova (Z.). — Choline acetyltransferase and acetylcholine in brain, heart atria, intestine, uterus and diaphragm of rats and guinea-pigs. *Arch. int. physiol.*, 1966, 74 : 123-34.

211. Twombly (G.), Bassett (M.) et Meissel (D.). — Estrogen storage in fat. *Am. J. obstet. and gynec.*, 1967, 99 (6) : 15 nov.

212. Ufer (J.). — Hormonothérapie en gynécologie, 1965, 3e éd. Walter de Gruter et Cie, Editeur, Berlin.

213. Vesin (P.). — Le métabolisme du potassium chez l'homme, I. Données de physiologie normale. *Presse méd.*, 1969, 77 (44) : 1571-74.

214. Vesin (P.). — Le métabolisme du potassium chez l'homme, II. Problèmes de physio-pathologie digestive. *Presse méd.*, 1969, 77 (50) : 1853-55.

215. Vigy (M.) et Conrad (J.), Doumenc (J.) et al. — Contraceptifs oraux. *Concours méd.*, 1969, 9141 : 7089-7105, 11 oct.

216. Villee (C.A.). — Estrogens and uterine enzymes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1959, 75 : 524-33.

217. Vinardi (G.). — Les varices de la grossesse. *Vie médicale*, 1970, 4 : 2441-2444, 1er avril.

218. Vokaer (R.). — La progestérone et les progestatifs de synthèse, 1969, VIIe réunion d'*Endocrinologie*, distribué par le Laboratoire Luphan.

219. Vokaer (R.). — Mécanismes d'actions intracellulaires des hormones, 1971, 1-362, Masson et Cie, Editeur, Paris.

220. Weale (F.). — Introduction à l'hémodynamique chirurgicale. La circulation collatérale. *Presse méd.*, 1969, 77 (44) : 1585-86, 22 oct.

221. Webb-Peploe (M.) et Shepherd (J.). — Veins and their control. *New England J. Med.*, 1968, 278 : 317-22, 8 fév.

222. Wells (R.). — Relaxin in the treatment of localised sclero-derma. *Transactions* of the St. John's Hospital, Dermatological Society, 1963, 49 : 149-51.

223. Wiedmann (A.) von. — Aperçus, ensemble des symptômes des varices. *Der Hautarzt*, 1965, 10 : 433-36.

224. Woessner (J.) Jr. — Acid hydrolases of the rat uterus in relation to pregnancy, post-partum involution and collagen breakdown. *Biochem. J.*, 1965, 97 : 855-66, déc.

225. Wood (J.). — Oral contraceptives, pregnancy and the veins. *Circ.*, 1968, XXXVIII (4) : 627-28, oct.

226. Zachariae (F.). — Autoradiographic (S-35) and histochemical studies of sulphomucopolysaccharides in the rabbit uterus, oviducts and vagina. *Acta endocrinol.*, 1958, 29 : 118-34.

227. Zaloga (K.). — Zylaki w ciazy. *Polski przeglad chirurgiczny*, 1965, XXXVII (10) : 1953-56.

228. Zarrow (M.). — Relaxin content of blood, urine and other tissues of pregnant and post-partum guinea-pigs. *Proc. soc. exper. biol. and med.*, 1947, 66 : 488-91.

229. Zarrow (M.) et Money (W.). — Some studies on the pharmacology of relaxin. *J. pharmac. and exper. therapeut.*, 1948, 93 (1) : 180-87, mai.

230. Zarrow (M.) et Money (W.). — Some studies on the pharmacology of relaxin. *J. pharmac. and exper. therapeut.*, 1948, 93 1) : 180-87, mai.

231. Zarrow (M.) et Yochim (J.). — Dilation of the uterine cervix of the rat and accompanying changes during the estrus cycle, pregnancy, and following treatment with estradiol, progesterone and relaxin. *Endocrinol.*, 1961, 69 : 292-304.

232. Zarrow (M.) et McClintock (J.). — Localisation of 1311-Labelle antibody to relaxin. *J. Endocrin.*, 1966, 36 : 377-87.

233. Zarrow (M.) et O'Connor (W.). — Localisation of relaxin in the corpus luteum of the rabbit. *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1966, 121 : 612-14.

234. Zsoter (T.) et Cronin (R.). — Venous distensibility in patients with varicose veins. *Can. med. Assoc. J.*, 1966, 94 : 1293-97.

235. Zweifach (B.). — Vasoactive agents in the microcirculation. *Fed. Proc.* 1968, 27 (6) : 1399-1402, nov.-déc.

236. Dumitresco (T.). — Experimental and clinical research concerning action of progesterone. *Gynec.-Obstetric.*, 1966, 65 : 375-82.

237. Mahon (R.) et al. — Application of relaxin for the decompression of acute hydrammos. *Bull. sed. gynec.-obstétr. français*, 1965, 17 : 362-3.

IMPRIMERIE NOUVELLE
13, RUE DE LA BOURDE - 37 - TOURS

IMPRIMERIE NOUVELLE
13, RUE DE LA BOURDE - 37 - TOURS